Aus dem Institut für Blutgerinnung und Transfusionswesen
der Medizinischen Einrichtungen der Universität Düsseldorf

(Direktor: Prof. Dr. H. Brüster)

HLA und Hirntumoren

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Annette Betzhold
aus Neuss

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536502_0022

Aus dem Institut für Blutgerinnung und Transfusionswesen
der Medizinischen Einrichtungen der Universität Düsseldorf

(Direktor: Prof. Dr. H. Brüster)

HLA und Hirntumoren

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Annette Betzhold
aus Neuss

1981

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
6.	DISKUSSION	97
6.1.	Hämangiome	97
6.2.	Hirntumoren	100
6.3.	Hypothesen zum Mechanismus der Assoziation	118
6.4.	Ätiologie der Hirntumoren	121
7.	AUSBLICK	126
8.	ZUSAMMENFASSUNG	128
	ANHANG	129
	LITERATURVERZEICHNIS	165

1. ALLGEMEINE ENTDECKUNGSGESCHICHTE

Bei dem Histocompatibility-System handelt es sich um Blutgruppen-Antigene, die erstmals 1936 von Gorer (52) bei Mäusen entdeckt wurden. Der Nachweis der zugehörigen Antikörper beim Menschen gelang Dausset 1954 (31) im Serum polytransfundierter Personen, das mit Spenderleukozyten reagierte. Das erste Antigen, HLA-A2, wurde 1958 ebenfalls von Dausset (32) nachgewiesen, die Liste der Antigene ist aber bis heute noch nicht abgeschlossen. Die Antigene befinden sich auf allen kernhaltigen Zellen, ihrer Entdeckung auf menschlichen Leukozyten entsprechend werden sie aber als HLA, d. h. human leucocyte antigens, bezeichnet (HLA Workshop in Turin 1967) (5). Die Antigene verteilen sich auf vier Loci:
Locus A wurde 1958 von Dausset (32) entdeckt, Locus B 1964 von Payne (105),
Locus C 1970 von Sandberg (117) und
Locus D 1973 von Dupont (40).
Die codierenden Gene lokalisierte van Someren (127) 1974 auf Chromosom Nr. 6. Verschiedene Tests, wie der Leukozyten-Agglutinationstest (35), der Mixed Lymphocyte Culture Test (59), der Mikrolymphozytentoxizitäts-

ristika von Glioblastoma multiforme nicht grundlegend von normalem Hirngewebe unterscheiden.

Am 10.12.1980 erhielten Baruj Benacerraf, Jean Dausset und Georg Snell den Nobelpreis für Medizin für ihre Forschungen über das HLA-System (2).

2. BEGRÜNDUNG DER HYPOTHESENBILDUNG

Diese Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen dem HLA-System und Hirntumoren.

Hierbei stützt sich die Hypothese der Existenz eines Zusammenhangs auf die Vielzahl bekannter Assoziationen zwischen dem HLA-System und Erkrankungen (vgl. Tab. 1). Diese Assoziationen weisen außerdem einige Gemeinsamkeiten auf (vgl. 2.1.), welche an späterer Stelle auch für die Hirntumoren untersucht werden sollen.

Eine weitere Bestätigung der Hypothese liefert eine Reihe von allerdings nur sehr schwachen Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und malignen Erkrankungen. Im Folgenden (2.1.1.) sollen mögliche Ursachen für die Schwäche dieser Assoziationen diskutiert (vgl. 2.1.1.) und nach Möglichkeit eliminiert werden (vgl. 3.1.), um ein exaktes Ergebnis zu erhalten. Außerdem soll ein völlig anderer Ansatz, der auch für Hirntumoren zu diskutieren ist (vgl. 6.2.), am Beispiel "HLA-A2 und ALL bei Langzeitüberlebenden" dargestellt werden.

Den wichtigsten Beleg für die Existenz des Zusammenhangs zwischen dem HLA-System und Hirntumoren liefern frühere Untersuchungen dieses Themas (vgl. hierzu 2.1.1.1.). Die Ergebnisse dieser Arbeiten waren allerdings widersprüchlich.

Auch die Ergebnisse von Untersuchungen über einen Zusammenhang zwischen dem ABO-System und Hirntumoren waren nicht einheitlich: So fand Böckem (17) bei der Untersuchung von 2057 Hirntumorpatienten, die er nach histologischer Diagnose getrennt auswertete, keine signifikante Korrelation zwischen bestimmten Blutgruppen und dem Auftreten von Hirntumoren, während Selverstone (123) bei 139 Astrozytompatienten ein hochsignifikantes Oberwiegen der Blutgruppe A auf Kosten der Blutgruppe 0 beobachtete. In dieser Arbeit soll das HLA-System als Parameter dienen, da es unter den vielen phänotypischen Kennzeichen zu denen auch das oben erwähnte ABO-System gehört, am besten mit der Empfänglichkeit für eine Krankheit korreliert (146). Die Hirntumoren sind ausgezeichnet durch ihre Sonderstellung zwischen benignen und malignen Erkrankungen (66). Sie

sind einerseits maligne Tumoren mit erhöhter Mitoserate, vermehrter Heteromorphie und einer verschobenen Kern-Plasma-Relation, andererseits fehlen ihnen aber bis auf einige seltene Ausnahmen die Eigenschaften dieser Tumoren, wie z. B. invasives Wachstum und Metastasierung.

Einen weiteren wichtigen Grund für die Untersuchung des Themas "HLA und Hirntumoren" lieferten Berichte über familiäres Auftreten von Hirntumoren. Sie lassen den Einfluß einer erblichen Komponente bei der Entstehung von Hirntumoren vermuten. Intensives Literaturstudium und die Untersuchung des Zusammenhangs der Hirntumoren mit einer erblichen Substanz "HLA" sollen Grundlagen für die Diskussion dieses Themas bilden (vgl. 2.2. und 6.4.).

Der Zusammenhang zwischen dem MHS und dem Wachstum von Gliosarkomen bei Ratten (4) und die Ähnlichkeit des H-2 Systems dieser Nager mit dem HLA-System des Menschen (140) lassen auch beim Menschen einen Zusammenhang zwischen dem HLA-System und Hirntumoren vermuten. Die Existenz von Ir-Genen, d. h. Genen

für die Immunantwort mit Lokalisation im MHS der Mäuse und Ratten (37), macht eine Beteiligung des HLA-Systems an der immunologischen Abwehr wahrscheinlich. Aus diesem Grund können die Ergebnisse der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den HLA-Antigenen und Hirntumoren einen Beitrag zur Diskussion der Bedeutung des Immunsystems für die Entstehung von Hirntumoren liefern (vgl. 2.3.).

2.1. Assoziationen zwischen dem HLA-System und Erkrankungen

Tabelle 1 enthält eine Zusammenstellung der wichtigsten bisher entdeckten Assoziationen zwischen dem HLA-System und Erkrankungen. Diese Assoziationen lassen einige Grundzüge erkennen, die, soweit möglich, im Rahmen dieser Arbeit auch für Hirntumoren untersucht und diskutiert werden sollen [1)]

So zeigen z. B. die meisten der HLA assoziierten Erkrankungen eine familiäre Häufung (3) [39-61]. Wie die ankylosierende Spondylitits. (Männer:Frauen =9:1) und die Zoeliakie (Frauen:Männer = 2:1) bevorzugen sie oft ein Geschlecht (3) [94]. Der Erbgang der mit HLA assoziierten Erkrankungen ist multifaktoriell [122] bzw. dominant [123] mit unvollständiger Penetranz (3).

---

1) Die Seitenangaben [in eckigen Klammern] weisen auf die entsprechenden Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit hin.

Die stärksten Assoziationen treten im allgemeinen mit den Antigenen des B-Locus auf (130)[88]. Assoziationen mit den Antigenen des A-Locus können folgendermaßen zustande kommen: Bestimmte Antigenkombinationen (z. B. A1-B8; A3-B7; A2-B7; A2-B12) treten häufiger auf, als auf Grund der Genfrequenz zu erwarten wäre (Kopplungsungleichgewicht) (67). Auf Grund dieses Kopplungsungleichgewichtes folgt einer durch Assoziation mit der Krankheit bedingten primären Frequenzerhöhung eines Antigens des B-Locus ein nur sekundärer, über die Kopplung der beiden Antigene verursachter Frequenzanstieg des mit diesem Antigen im Kopplungsungleichgewicht stehenden Antigens des A-Locus 102-103 .
1976 stellte Keuning (69) jedoch fest, daß einige HLA-D Antigene viel stärker mit der zu untersuchenden Krankheit assoziiert waren als die HLA-B Antigene (z. B. Zoeliakie) [116].

Dies trifft auch für einige der Erkrankungen, für die eine immunologische Genese anzunehmen ist, zu [116]. Immunologische Mechanismen spielen wahrscheinlich eine bedeutende Rolle bei der Entstehung HLA assoziierter Erkran-

kungen, wie schon die große Anzahl HLA assoziierter Autoimmunerkrankungen vermuten läßt (67). Ein dem HLA-Komplex benachbartes immune response Gen würde diese These nur bestätigen (142). Inwieweit solche Mechanismen Einfluß auf die Tumorgenese haben könnten, wird später noch diskutiert [118 ff.].

Die Bedeutung der immunologischen Faktoren wird besonders deutlich bei den mit HLA-B8 assoziierten Erkrankungen (vgl. Tab. 1) [113 ff.]. In dieser Gruppe befinden sich außer den gesicherten Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes, Sjögren 'Syndrom und Myasthenia gravis hauptsächlich Erkrankungen, für die ein immunologischer Mechanismus gesichert ist oder noch diskutiert wird. So handelt es sich bei der Zoeliakie (B8, DW3) (133) um eine pathologische Immunreaktion als Ausdruck einer Gliadinallergie (120). Bei der ebenfalls mit HLA-B8 assoziierten autoimmun aktiven chronischen Hepatitis, die einen Obergang zur chronisch persistierenden Hepatitis zeigt, liegt eine pathologische Immunreaktion vor (120). Auch beim M. Addision (B8, DW3) (134) ist die Immunlage anormal: In 50% der Fälle wurden Antikörper gegen Nebennierenrindenzytoplasma

gefunden (120). Eine Thyreotoxikose (B8, DW3) (134) kann gelegentlich immunologisch durch einen stimulierenden Serumfaktor mit Antikörpereigenschaften (LATS, d. h. long acting thyroid stimulator) bedingt sein (120). Beim Diabetes mellitus (B8, B15) (95) ist die immunpathologische Diagnose nicht gesichert, es wurden jedoch gegen das Pankreas gerichtete Antikörper beobachtet. Außerdem traten bei experimenteller Sensibilisierung mit homologem und autologem Pankreasextrakt ähnliche morphologische Veränderungen des Pankreas wie bei jugendlichen Diabetikern auf (120).
Diese Assoziationen zeigen, daß HLA-B8 (zu) gute immunologische Aktivität verleiht (132) [113 ff].

Ein weiterer lang bekannter Zusammenhang besteht zwischen dem Antigen HLA-B27 und den rheumatischen Erkrankungen. In Tabelle 1 gehören alle mit HLA-B27 assoziierten Krankheiten auch zugleich dem rheumatischen Formenkreis an. Hieraus könnte die Schlußfolgerung gezogen werden, daß HLA-assoziierte Erkrankungen, die bisher keinem Formenkreis sicher zuzuordnen waren, mit Hilfe des HLA-Systems eingegliedert werden könnten. Dabei sei aber zu

bedenken, daß Tabelle 1 nur einen kleinen Ausschnitt zeigt. Es ist wahrscheinlich, daß auch Fälle von nicht-rheumatischen Erkrankungen (u. U. auch bisher unerforschte Krankheiten) mit HLA-B27 assoziiert sind.

Tab. 1

Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und Krankheiten [1)]

Antigen A1

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
Myasthenia gravis (systemisch) (10)	30.8 n=597	84.6 n=26	12.35
autoimmune aktive chron.Hepatitis (gastroenterolog) (85)	31 n=350	60 n=37	3.34
Thyreotoxikose (endokrinolog.)(94)	30 n=60	46.7 n=60	2.04
rezidiv.Herpes labialis (dermatolog.) (115)	25 n=606	55.5 n=90	3.75
M.Hodgkin (maligne) (73)	34 n=562	44 n=201	1.54

Antigen A2

Krankheit (Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
akute lymphatische Leukämie(maligne)	44.1 n=401	64.7 n=85	2.3
angeborene Herzmißbildung (andere)(24)	43.63 n=314	74.6 n=63	3.8

1) Das relative Risiko wurde nach Woolfs (145) Methode bestimmt.

Tab. 1 (Fortsetzung)

Antigen A3

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
Multiple Sklerose (neurolog.)(34)	24 n=152	41 n=32	2.2
Perniziöse Anämie (gastroenterolog.)(63)	21 n=86	26 n=66	1.32

Antigen A28

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
Schizophrenie (neurolog.)(65)	6.33 n=1200	18.92 n=148	3.45

Antigen B5

Krankheit(Formenkreis) Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
subakute Thyreoiditis (endokrinolog.)(92)	9.28 n=314	86.5 n=15	63.88
Nierenzysten (andere) (34)	13 n=152	32 n=75	3.15

Tab. 1 (Fortsetzung)

Antigen B7

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
atrophische Gastritis (gastroenterolog.) (143)	19 n=395	37 n=27	2.5
Perniziöse Anämie (gastroenterolog.) (63)	22 n=86	27 n=66	1.31

Antigen B8

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
Myasthenia gravis (systemisch)(10)	31.15 n=597	65.38 n=26	4.17
Zoeliakie(gastroenterolog.)(43)	21.5 n=200	87.5 n=24	25.56
autoimmune aktive chron.Hepatitis (gastroenterolog)(85)	18 n=350	68 n=37	9.68
systemischer Lupus erythematodes (immunolog.)(72)	23.13 n=562	30.8 n=65	1.48
Sjögren' Syndrom (immunolog.)(50)	21 n=562	58 n=65	5.18

Tab. 1 (Fortsetzung)

Antigen B8 (Fortsetzung)

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
M.Basedow(endokrinolog.)(56)	22 n=88	47 n=62	3.14
M.Addison(endokrinolog.) (109)	22.7 n=15	80 n=?	12.88 [1]
Diabetes mellitus (endokrinolog.)(95)	23.7 n=1967	37.3 n=146	1.94

Antigen B12

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
Farmerlunge (andere)(41)	30 n=616	80 n=15	9.39

Antigen B13

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
Psoriasis (dermatolog.)(116)	3.4 n=89	27.3 n=44	10.75
Thyreotoxikose (endokrinolog.)(94)	1.7 n=60	15.2 n=60	9.08

1) Mangels ausreichender Angaben konnte dieser Wert nicht nach Woolfs Methode bestimmt werden. Die Bestimmung erfolgte gemäß Svejgaard 1974 (131).

Tab. 1 (Fortsetzung)

Antigen B15

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
juvenile rheumatoide Arthritis(rheumatolog.) (119)	9 n=1863	20 n=112	2.53
Diabetes mellitus (endokrinolog.)(95)	17.9 n=1967	31.5 n=146	2.11

Antigen B17

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
Psoriasis (dermatolog.)(116)	9 n=89	22.7 n=44	2.97

Antigen B27

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
M.Bechterew(rheumatolog.)(121)	8 n=906	88 n=40	81.08
Reiter'Krankheit (rheumatolog.)(34)	4 n=152	80 n=46	95.99
juvenile rheumatoide Arthritis(rheumatolog.) (119)	8 n=1863	26 n=112	4.04

Tab. 1 (Fortsetzung)

Antigen B27 (Fortsetzung)

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
postinfektiöse Arthritis(rheumatolog.) (64)	15 n=326	75 n=12	18.3
akute vordere Uveitis (rheumatolog.)(21)	4 n=44	55 n=44	25.2
Periarthritis humeroscapularis(rheumatolog.)(25)	10 n=216	42 n=38	6.41

2.1.1. Assoziationen zwischem dem HLA-System und malignen Erkrankungen

Bereits 1964 zeigte Lilly (84), daß die Anfälligkeit gegenüber Gross-Viren bei Mäusen von Genen im Histocompatibility System kontrolliert wird. Diese Assoziation zu einer malignen Krankheit gab den Anstoß für alle folgenden Untersuchungen auf dem Gebiet der HLA-Forschung, besonders zur Suche nach weiteren Assoziationen zwischen dem HLA-System und malignen Erkrankungen. Trotz intensiver Forschung bleiben die Ergebnisse im Vergleich zu den nichtmalignen Erkrankungen jedoch relativ schwach. So beträgt das relative Risiko bei M. Bechterew RR=81.08, während es z. B. beim Speicheldrüsenkarzinom nur um das 9.79-fach (RR=9.79) erhöht ist (vgl. Tab. 1 und 2).

Erklärungsmöglichkeiten hierfür sind:
Die Kenntnisse über die Ätiologie der malignen Erkrankungen sind noch relativ gering- es existieren verschiedene Hypothesen. Erst für wenige Krebsarten ist die Entstehungsursache sicher geklärt. Zu diesen gehört z. B. die Gross-Virus induzierte Leukämie bei Mäusen (84).

Diese Unsicherheit schlägt sich natürlich auch in der Unterteilung der Malignität in einzelne Gruppen oder Arten nieder. Eine zu geringe oder auch nur in Einzelpunkten unsichere Einteilung läßt einen statistischen Zusammenhang schnell unsignifikant werden.

Andererseits sind die mit bösartigen Krankheiten korrelierenden Antigene auch in der Normalbevölkerung sehr häufig: A2 korreliert mit akuter lymphatischer Leukämie; die Normalfrequenz von A2 beträgt 53.2%- die Normalfrequenz des Antigens B27 beträgt dagegen nur 9.4% (vgl. Tab.14). Die Antigenfrequenz kann aber nicht größer als 100% (d. h. alle Patienten besitzen das Antigen) werden. Deshalb ist bei einer Normalfrequenz von 53.2% für das Antigen A2 nur eine Steigerung der Patientenfrequenz gegenüber der Normalfrequenz um das 1.9-fache (also 1.9x53.2%=100%) möglich, während bei einer Normalfrequenz von 9.4% für das Antigen B27 eine Steigerung der Patientenfrequenz gegenüber der Normalfrequenz um das 10.6-fache (denn 10.6x9.4%=100%) möglich ist. Hierdurch ist die mathematisch durch das relative Risiko darstellbare Stärke des Zusammenhangs von vornherein eingeschränkt.

Außerdem können auch Umweltfaktoren das Ausmaß der Assoziation erniedrigen (7).
Nicht nur Umwelt-, sondern auch innermenschliche Faktoren wie z. B. das Alter und die Altersabhängigkeit bestimmter Leiden beeinflussen das statistische Ergebnis.

Es ist auch nicht auszuschließen, daß das stark korrelierende Antigen noch gar nicht entdeckt ist. Die bisher gefundenen Ergebnisse wären dann nur sekundär entstanden im Sinne eines Kopplungsungleichgewichts (78).

Aus diesen Oberlegungen ergeben sich folgende Forderungen:

1) Die Ätiologie sollte, dort wo sie bekannt ist, zur Erstellung einer neuen Einteilung dienen, so daß sich die Möglichkeit zur Untersuchung z. B. aller virusinduzierten Karzinome in Bezug auf den HLA-Typ ergibt.

2) Die Einteilung der Krankheiten und die anschließende Untersuchung auf einen Zusammenhang mit HLA-Antigenen sollte sich nicht auf einen Krankheitsoberbegriff wie z. B. M.Hodgkin beschränken, sondern auch alle Untergruppen

getrennt untersuchen.

Beispiel: M. Hodgkin-lymphozytenreich
-nodulär-sklerosierend
-Mischtyp
-lymphozytenarm

(Einteilung nach histologischen Gesichtspunkten nach Lennert und Lukes) (54).

3) Beim Vorhandensein von bekannten Risikofaktoren oder einer altersbedingten Prädisposition sollte eine Aufschlüsselung der Erkrankten sowie der Kontrollpersonen nach diesen Aspekten erfolgen, um zu gewährleisten, daß ein statistischer Zusammenhang zwischen den malignen Krankheiten und dem HLA-System nicht durch die zusätzliche Wirkung eines derartigen Faktors verschleiert wird. Nimmt man also an, daß mehrere Faktoren an der Krankheitsentstehung beteiligt sind, und sind einige dieser Faktoren bekannt, so sollten diese möglichst konstant gehalten werden, damit sie nicht als zusätzliche Variablen in die Untersuchung eingehen. Hierzu ist eine Unterteilung der Gesamtfallzahl in Untereinheiten a) mit und b) ohne den bekannten Risikofaktor notwendig. Die

Gesamtfallzahl muß hierfür (wie auch für Punkt 2) so groß gewählt werden, daß das Patientenkollektiv auch noch innerhalb der Untergruppen genügend groß ist, um eine sinnvolle statistische Auswertung zu ermöglichen.

4) Falls Kourilskys Theorie (78) zutrifft, daß das stark korrelierende Antigen noch gar nicht entdeckt ist, wären die bisherigen Ergebnisse in diesem Fall nur sekundär im Sinne eines Kopplungsungleichgewichts mit dem unbekannten Antigen entstanden. Hieraus würde sich dann auch erklären, weshalb die bisher gefundenen Assoziationen so schwach sind. Die Aufdeckung des primär assoziierten Antigens mit Hilfe eines neuen Antiserums ergäbe eine stärkere Assoziation, und ein Zusammenhang maligner Erkrankungen mit dem HLA-System würde klarer. Nur mit Hilfe einer verstärkten Forschung nach neuen Antiseren könnte in diesem Fall der Zusammenhang zwischen den malignen Erkrankungen und dem HLA-System aufgedeckt werden.

Tab. 2

Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und malignen Erkrankungen [1)]

Antigen A1

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
Mammakarzinom (maligne)(135)	27 n=906	32 n=384	1.27
Zervikalkarzinom (maligne) (135)	27 n=906	35 n=142	1.47
M. Hodgkin (maligne) (44)	25.4 n=122	41.1 n=112	2.05

Antigen A2

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
akute lymphatische Leukämie(maligne)(113)	44.1 n=401	64.7 n=85	2.32
Nasopharyngealkarzinom bei Chinesen (maligne)(125)	45.2 n=31	61.3 n=31	1.92

Antigen A9

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
Zervikalkarzinom (maligne)(135)	21 n=906	15 n=142	0.65

1) Das relative Risiko wurde nach Woolfs Methode (145) bestimmt.

Tab. 2 (Fortsetzung)

Sin 2 Antigen

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
Nasopharyngealkarzinom bei Chinesen (maligne)(125)	6.5 n=31	29 n=31	12.27

Antigen B5

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
M. Hodgkin (maligne)(44)	9.8 n=122	22.3 n=112	2.63
multiple Myelome (maligne)(87)	3.6 n=83	15.9 n=63	5.03
Retinoblastom (maligne)(14)	11 n=255	25.4 n=122	2.64
Lungenkarzinom (maligne)(135)	2.4 n=906	6.4 n=250	2.75

Antigen B8

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
M. Hodgkin (maligne)(44)	16.4 n=122	28.6 n=112	2.04
Speicheldrüsenkarzinom(maligne)(136)	17 n=389	67 n=18	9.79

Tab.2 (Fortsetzung)

Antigen B12

Krankheit(Formenkreis) (Literaturangabe)	Antigenfrequenz(Prozent) Kontrollen	Patienten	Relatives Risiko
Zervikalkarzinom (maligne)(135)	24 n=906	32 n=142	1.47
Retinoblastom (maligne)(14)	25.1 n=255	9.8 n=122	0.33
lymphozytäres Lymphom (maligne)(38)	22 n=383	40 n=25	2.37

Tabelle 2 soll einen Oberblick über die wichtigsten Assoziationen zwischen dem HLA-System und den malignen Erkrankungen ermöglichen. Hierbei wird nochmals die Schwäche der Assoziation im Vergleich zu der Assoziation zwischen dem HLA-System und den benigen Erkrankungen (z. B. HLA-B27 und M.Bechterew: RR=81.08) (121) deutlich.

Außerdem fällt auf, daß die Antigene, die am häufigsten mit Krankheiten assoziiert sind, meist zugleich auch die häufigsten Antigene in der Normalbevölkerung sind (99). Dies trifft auch auf die benignen Erkrankungen mit Ausnahme der Assoziation zwischen HLA-B27 und den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (HLA-B27: Normalfrequenz 8%) (121) zu: HLA-A1 tritt bei acht verschiedenen Erkrankungen auf und hat eine Normalfrequenz von 31% (85); HLA-B8 tritt bei zehn Krankheiten auf, seine Normalfrequenz beträgt 21% (50). HLA-A2, das häufigste Antigen der kaukasischen Bevölkerung (44.1%) (113), wird in dieser ethnischen Gruppe im Rahmen der beiden Tabellen (Tab. 1 und 2) nur zweimal erwähnt. Weitere

Recherchen ergaben jedoch, daß HLA-A2 außerdem gehäuft bei akuter myeloischer Leukämie, Blasenkarzinomen und Nierenbeckenkarzinomen auftritt (124). Hierbei fällt auf, daß es sich bei den Korrelationen mit dem Antigen A2 fast ausschließlich (Ausnahme: angeborene Herzfehler vgl. Tab.1) um maligne Erkrankungen handelt. Aus diesem Grund soll nun auch an Hand des Falles "akute lymphatische Leukämie und HLA-A2" die Weiterentwicklung auf dem Gebiet "HLA und Malignität" dargestellt werden:

Tab. 3

HLA und akute lymphatische Leukämie (ALL)[1)]

Jahr	Autor (Literatur)	Antigen	Anmerkung	Antigen bei Langzeitüberlebenden
1968	Kourilsky (78)	keine Signifikanz	A2 nicht untersucht	
1971	Walford (141)	A2 erhöht		
1971	Batchelor (8)	A2 erhöht A9 erniedrigt		
1972	Dick (38)	keine Signifikanz		
1973	Sanderson (118)	A2 signifikant erhöht A9 erniedrigt		
1973	Rogentine (113)	A2 signifikant erhöht		A2 signifikant erhöht
1975	Dausset (34)		A2 nicht signifikant bei Kindern(bis 16J)	A2 signifikant erhöht
1977	Dausset (33)		A2 signifikant erhöht bei Kindern(bis 16J)	A2 nicht signifikant

1) Da die Daten nicht vollständig zu erhalten waren, wird die Auswertung auf die Fakten ´signifikant` bzw. ´erhöht`(aber nicht signifikant) beschränkt.

Trotz erheblicher Schwankungen zwischen den Autoren (vgl. Tab. 3), die als Folge der Uneinheitlichkeit der Erkrankung, des unterschiedlichen Alters bei Krankheitsbeginn, der geographischen Verteilung und aus technischen (serologischen) Gründen entstanden sein können (34), zeichnet sich eine Erhöhung der Antigenfrequenz von HLA-A2 bei Vorliegen einer akuten lymphatischen Leukämie ab. Während die ersten Studien die Korrelation auf eine erhöhte Empfänglichkeit für die Krankheit zurückführten, änderte 1973 (vgl. Tab. 3 Rogentine) ein neuer Gedanke die gesamte Forschung:
Bestimmte HLA-Antigene erhöhen nicht die Empfänglichkeit sondern im Gegenteil die Resistenz gegen bestimmte Krankheiten - oder genauer gesagt:
Das Antigen schützt vor Erkrankung; wer trotzdem erkrankt und das bestimmte Antigen besitzt, überlebt sie - statistisch gesehen - länger.
Ähnliche Beobachtungen wurden bereits bei den Mäusen mit Gross-Virus induzierter Mäuseleukämie gemacht (46). Beweise für diese Hypothese lieferten Rogentine (113), Dausset und Hors (34) und andere an Hand von Studien an Langzeitüberlebenden. Sie untersuchten die Patienten, die den

Krankheitsbeginn schon eine bestimmte Zeit (mindestens 1500 Tage) überlebt hatten. Rogentine (113) stellte hierbei fest, daß die Phänotypfrequenz des Antigens A2 bei den Patienten, die die akute lymphatische Leukämie länger als 1500 Tage überlebt hatten, signifikant (X^2_{Yates}=9.14; $p<0.003$) erhöht war. Nach Korrektur des p-Wertes mit der Anzahl der untersuchten Antigene (vgl. 4.2) blieb die Signifikanz nicht erhalten ($p_{korr}<0.12$). Hingegen zeigten alle All-Patienten, bei denen die Oberlebensdauer weniger als 1500 Tage betrug, keine signifikante Erhöhung der HLA-A2 Frequenz (X^2_{Yates}=2.82).

Tab. 4

All und HLA-A2 bei Langzeitüberlebenden (113)

Oberlebensdauer (Tage)	Antigenfrequenz (Prozent) Kontrollen	Patienten	RR	X^2_{Yates}	p	p_{korr}
>1500	44.1 n=401	83 n=18	6.33	9.14	0.003	n.s.
<1500	44.1 n=401	62 n=29	2.07	2.82	n.s.	n.s.

Bei diesen Untersuchungen ist zu beachten, daß sich die Signifikanz der Ergebnisse auch mit Wahl der Zeitspanne zwischen Krankheitsbeginn und Untersuchung ändert. So untersucht Dausset 1975 (34) und 1977 (33) die gleichen Fälle mit unterschiedlichem Ergebnis (vgl.Tab. 3).

Außer der Frequenzerhöhung von HLA-A2 bei Langzeitüberlebenden mit akuter lymphatischer Leukämie wurden eine Erhöhung der Antigenfrequenz von HLA-B8 bei Langzeitüberlebenden mit M. Hodgkin (44) und eine Beziehung zwischen HLA-AW30, -B8, Hypernephrom und postoperativer Oberlebenszeit (81) aufgedeckt.

Die neuere Theorie, daß HLA-Antigene nicht nur die Krankheitsempfänglichkeit, sondern auch die Resistenz erhöhen, setzt nicht notwendigerweise die alte Theorie (HLA-erhöhte Empfänglichkeit für eine Krankheit) außer Kraft, denn es könnte gleichzeitig ein Antigen für die Resistenz und ein Antigen für die Empfänglichkeit vorhanden sein. So fordert Simons (124):

It was realised that prospective studies of patients typed at the same time of diagnosis were necessary to establish whether:

1) there is an association between HLA antigens and a disease,
2) any association is with disease susceptibility and/or survival,
3) there is a relation between HLA type of patients and response to initial therapy.

2.1.1.1. Assoziationen zwischen dem HLA-System und Hirntumoren

Schon in früheren Jahren wurden Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen dem HLA--System und Hirntumoren vorgenommen. So fand de Moerloose 1978 (90) bei der Untersuchung von 80 Gliom-Patienten einen Anstieg der Phänotypfrequenzen der Antigene HLA-BW35 und HLA-DRW1, der aber nach Korrektur, d. h. nach Multiplikation des p-Wertes mit der Zahl der untersuchten Antigene, nicht signifikant blieb:

Tab. 5

HLA Antigenfrequenzen bei Gliom-Patienten (90)

Antigen	Antigenfrequenz(%) Patienten n=80	Kontrollen n=176	RR	χ^2 Yates	=p	p_{korr}
BW35	35 n=28	19.3 n=34	2.25	7.19	<0.01	n.s.
DRW 1	33.8 n=27	16/100[1)]	2.67	7.43	<0.01	n.s.

1) Bei 100 von 1976 Kontrollpersonen untersuchte de Moerloose auch die Antigene des D-Locus.

Bei der Untersuchung des Alters zur Zeit der Diagnosestellung, des Geschlechts, der Blutgruppe und des Grades der Malignität ergab nur die Verteilung des Antigens HLA-BW35 in Bezug auf das Geschlecht ein signifikantes Ergebnis:

Tab. 6

Geschlechtsverteilung bei Gliom-Patienten (90)

Antigen	Antigenfrequenz(Prozent Männer n=47	 Frauen n=33	p
BW35	44.7 n=21	21.2 n=7	<0.05

Die Untersuchung von 20 Neuroblastompatienten durch Majsky 1978 (86) ergab einen Anstieg der Antigenfrequenzen von B13 und BW21, der aber keine Signifikanz zeigte:

Tab. 7

HLA Antigenfrequenzen bei Neuroblastompatienten (86)

Antigen	Antigenfrequenz(Prozent) Patienten n=20	 Kontrollen n=301	x^2	p_{korr}
B13	25 n=5	8.98 n=27	4.71	0.69
BW21	15 n=3	4.65 n=14	5.99	0.345

Eine erneute Untersuchung von 45 Neuroblastompatienten durch Mc Alack 1980 (1) erbrachte hingegen einen auch nach Korrektur signifikanten Anstieg der Antigenfrequenzen der Antigene B8, BW15 und BW16 ($p \leq 0.001$; $p_{korr} \leq 0.002$). Die Frequenz des Antigens B17 war signifikant erniedrigt. Anschließende HLA-Antigenbestimmungen auf Kulturen von menschlichen Neuroblastomzellen belegten die Existenz normaler HLA-Phänotypen und neuer HLA-ähnlicher Antigene auf Neuroblastomzellen (1).
Eine weitere Arbeit über das Neoplasma malignum cerebri (138) ergab kein signifikantes Ergebnis. Trotzdem scheint eine neue Untersuchung gerechtfertigt, betrachtet man den Anstieg der Antigenfrequenzen, insbesondere bei den Gliomen (90) und die Ergebnisse aus Mc Alacks Arbeit (1).

2.2. Die familiäre Häufung von Hirntumoren

Bei der Tabelle ´familiäre Häufung`handelt es sich um eine Sammelstatistik von Fällen aus der Literatur.
Um eine Diskussion der Frage der Erblichkeit der Hirntumoren an Hand dieser Datensammlung zu ermöglichen, wurden die Fälle familiär gehäufter Hirntumoren nach
I. Zwillings- bzw. Drillingsfällen und
II. multiplen Fällen in Familien
geordnet. Die Zwillingsfälle wurden unterteilt nach
a) erbgleichen Zwillingen,
b) erbungleichen Zwillingen und
c) Zwillingen bei denen die Eiigkeit unbestimmt ist. Zur Klärung der Frage nach der Art der Erstellung der Diagnose ´erbgleich-erbungleich`, muß auf die jeweiligen Primärautoren verwiesen werden.

Da keine HLA-Typisierungen vorliegen, ist es nicht möglich, die HLA-Haplotypen zur Aufdeckung des Erbgangs von benachbarten Genen für die Krankheitsanfälligkeit zu benutzen (139). Da dies aber von großem wissenschaftlichen Interesse wäre, sollten derartige Bestimmungen bei familiärer Häufung routinemäßig erfolgen.

Tab. 8

Sammelstatistik familiäre Häufung

I. Zwilling- bzw. Drillingsfälle

a) erbgleiche Zwillinge

Autor, Jahr Literaturangabe	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht	Tumorart und Lokalisation	Bemerkungen
Joughin J.L. 1928(68)	I.32J w	Gliom Hirnbasis	synchrones Auftreten
	II.32J w	Gliom li. Hemisphäre	
Mc Farland-Meade 1932 (45)	I.?[1] m	Gliomatose ?	
	II.? m	Gliomatose ?	
Fairburn B. 1971(42)	I. 3J m	Tumor mit Astrozytom u. Oligodendrogliomanteil Fossa posterior	
	II. 7J m	Tumor mit Astrozytom u.Oligodendrogliomanteil li.Hemisphäre	Tumor II war größer als I u.U. frühere Manifestation
Leavitt F.H. 1928(82)	I.6½J m	Medulloblastom 4. Ventrikel	
	II.8½J m	Tumor(klin.Diagnose) Fossa posterior	

1) Ein ? bedeutet, daß der entsprechende Wert, z. B. das Alter oder die Tumorlokalisation, nicht bekannt ist.

Tab.8 (Fortsetzung)

a) erbgleiche Zwillinge

Autor, Jahr Literatur-angabe	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht	Tumorart und Lokalisation	Bemerkungen
Griepentrog F.1957(55)	I.8Wo w	Medulloblastom 4. Ventrikel	Teratom mit Medulloblastom-anteil bei Clavikula
	II.11Wo w	Medulloblastom 4. Ventrikel	Teratom mit Medulloblastom-anteil in der Brust
Cushing H. 1930(30)	I.kurz nach Geburt w	Medulloblastom ?	
	II.13J w	Medulloblastom Kleinhirn	
Sedzimir C.B. 1973(122)	I.8J m	Meningeom Falx cerebri	spinales Meningeom HLA (27) und 4b
	II.13J m	Meningeom Tuberculumsellae	spinales Meningeom HLA (27) und 4b
Hoppe H.J. 1952(62)	I.40J m	Meningeom Keilbeinflügel li.	
	II.53J m	Gliom ?	

Tab. 8 (Fortsetzung)

a) ergbleiche Zwillinge

Autor, Jahr Literatur-angabe	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht	Tumorart und Lokalisation	Bemerkungen
Clarenbach P. 1979(27)	I.22J. m	Subependymom 4. Ventrikel	synchron und gleiche Histologie
	II.22J. m	Subependymom 4. Ventrikel	
Koch G. 1957 (77)	I.47J. m	Septum pellucidum Zyste	synchron
	II.48J. m	Septum pellucidum Zyste und Glioblastoma multiforme re. parietal	
Pedersen O. 1938(106)	I.? ?	Astrozytom temporal-parietal	
	II.? ?	gesund	
Versluys 1934(Zitat aus Koch G. 1954)(76)	I.28J. m	Gliosarkom Sulcus centralis li.	
	II.17J. m	lebt, Neurasthenie, Neuritis	
Kuhnen B. 1953(79)	I.15J. m	Meningeom re.temporo-parietal	anatomische Diagnose
	II.17J. m	gesund	

Tab. 8 (Fortsetzung)

a) erbgleiche Zwillinge

Autor, Jahr Literatur-angabe	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht	Tumorart und Lokalisation	Bemerkungen
Pedersen O. 1938 (106)	I.? ?	Meningeom Keilbeinflügel	
	II.? ?	gesund	
Lewis A. 1936(83)	I.12J.m	Hypophysentumor	
	II.? m	gesund	
Störring F.K. 1946 (128)	I.25J w	Hypophysentumor	
	II.? w	gesund	
Pedersen O. 1938(106)	I.12J m	Ganglienzelltumor	
	II.? m	gesund	
Kranz G. 1931(Zitat nach Koch 1954)(76)	I.50J m	Tumor li.Gyrus angularis	
	II.? m	gesund	
Kuhnen B. 1953 (79)	I.15J w	Tumor li. tiefsitzend	
	II.30J w	gesund	

Tab. 8 (Fortsetzung)

a) erbgleiche Zwillinge

Autor, Jahr Literatur-angabe	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht	Tumorart und Lokalisation	Bemerkungen
Kuhnen B. 1953(79)	I.17J. w	Tumor am Boden des 3. Ventrikels	
	II.24J. ?	gesund	
Versluys 1934 (Zitat nach Koch 1954)(76)	I.43J. w	Tumor	Trauma? Myoma uteri
	II.50J. w	gesund	

Tab. 8 (Fortsetzung)

b) erbungleiche Zwillinge

Autor, Jahr Literatur-angabe	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht	Tumorart und Lokalisation	Bemerkungen
Koch G. 1954 (76)	I.34J. w	Glioblastoma multiforme li.temporal	
	II.3Wo. m	Krämpfe	
Kuhnen B. 1953 (79)	I.23J. w	Gliom li.Kleinhirnhälfte	makroskopische Diagnose
	II.? m	vermißt	
Koch G. 1954 (76)	I.46J. w	Astrozytom re.fronto-temporal	anatomische Diagnose
	II.48J. m	gesund	
Pedersen O. 1938 (106)	I.4 J. m	Medulloblastom Fossa posterior	
	II.? m	gesund	
Kuhnen B. 1953(79)	I.41J. m	Meningeom, gefäß-reich li.fronto-parietal	anatomische Diagnose Mutter: Unterleibsgeschwulst
	II.42J. w	gesund	Großvater-väterlich: Leberkrebs
Kuhnen B. 1953 (79)	I.15J. w	Akustikusneurinom li.	anatomische Diagnose
	II.25J. w	gesund	

Tab. 8 (Fortsetzung)

b) erbungleiche Zwillinge

Autor, Jahr Literatur-angabe	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht	Tumorart und Lokalisation	Bemerkungen
Koch G. 1954 (76)	I.28J. w	Tumor re. Großhirn-hemisphäre	klinische Diagnose
	II.39J. m	gesund	
Kuhnen B. 1953(79)	I.13J. m	Tumor li.tiefsitzend	klinische Diagnose
	II.26J. m	gesund	

Tab. 8 (Fortsetzung)

c) Zwillinge, bei denen die Eiigkeit unbestimmt ist

Autor, Jahr Literaturangabe	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht	Tumorart und Lokalisation	Bemerkungen
Kjellin K. 1960 (74)	I. 38J. m	Astrozytom re.temporal	die Brüder hatten große Ähnlichkeit
	II. 50J. m	Astrozytom re.temporal	
Zülch K.J. 1956 (147)	I. 3Mo. w	Medulloblastom Cerebellum, Mittellinie	synchron und gleiche Diagnose
	II. 3Mo. w	Medulloblastom Cerebellum, Mittellinie	in einem Fall Lymphknotenmetastasen peripher
Brady W.J. 1962 (19)	I. 14J. ?	Spongioblastom 3. Ventrikel	
	II. 16J. ?	Spongioblastom 4. Ventrikel	
Benedect W.L. 1929 (13)	I. $4\frac{1}{2}$J. w	Neuroblastom der Retina	
	II. ? w	Neuroblastom der Retina	
Sugita K. 1960 (mündliche Mitteilung an Metzel) (89)	I. 8J. w	Tumor der Fossa posterior	klinische Diagnose
	II. 10J. w	Astrozytom des Kleinhirns	

Tab. 8 (Fortsetzung)

c) Zwillinge, bei denen die Eiigkeit unbestimmt ist

Autor,Jahr Literatur-angabe	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht	Tumorart und Lokalisation	Bemerkungen
Koch G. 1954(76)	I.6J. m	Tumor der li.Hemisphäre	klinische Diagnose
	II.5J. m	Idiotie, Mikro-kephalie	klinische Diagnose
Koch G. 1954(76)	I.55J. m	Glioblastom re.temporal	klinische Diagnose
	II.65J. m	Apoplexie	klinische Diagnose
Pittrich H. 1941(108)	I.59J. m	Glioblastoma multiforme	
	II.bei Geburt gestorben m		
Koch G. 1954(76)	I.46J. w	Akustikusneurinom re.	
	II.im 1.LJ verstorben w	?	
Koch G. 1954(76)	I.30J. w	Akustikusneurinom li.	anatomische Diagnose
	II.9Mo. w	Todesursache unbekannt	

Tab. 8 (Fortsetzung)

c) Zwillinge, bei denen die Eiigkeit unbestimmt ist

Autor, Jahr Literatur-angabe	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht	Tumorart und Lokalisation	Bemerkungen
Koch G. 1954 (76)	I. 59J. m	Gliom re. fronto-temporal	anatomische Diagnose
	II.? ?	?	
Koch G. 1954 (76)	I. 12J. m	Astrozytom li. fronto-parietal	anatomische Diagnose
	II.? m	verm Bt	
Koch G. 1954 (76)	I. 51J. m	malignes Glioblastom re. fronto-parietal	anatomische Diagnose
	II.? ?	?	
Koch G. 1954 (76)	I. 32J. m	Plexuspapillom 4. Ventrikel	anatomische Diagnose
	II. 35J. m	gesund	
Mosse S. 1911 (91)	I. 20J. m	akromegaliforme Konstitution (Tumor?)	
	II.? m	gesund	
Koch G. 1954 (76)	I. 9J. m	inoperabler Tumor im Bereich des 3. Ventrikels	klinische Diagnose
	II. 25J. m	gesund	

Tab. 8 (Fortsetzung)

c) Zwillinge, bei denen die Eiigkeit unbestimmt ist

Autor,Jahr Literatur-	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht	Tumorart und Lokalisation	Bemerkungen
Koch G. 1954(76)	I.17J. w	Tumor	klinische Diagnose
	II.48J. w	Blutkrankheit	Herzschwäche
Thums K. 1936(Zitat nach Koch) (76)	I. ? m	Hypophysentumor	gleichgeschlechtliche DRILLINGE
	II. ? m	Hypophysentumor	
	III. ? m	gesund	

Tab.8 (Fortsetzung)

II. multiple Fälle in Familien

Autor,Jahr Literatur-angabe	Tumorart Lokalisation	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht;Verwandtschaftsgrad	Bemerkungen
Parkinson D. 1962 (102)	I. Oligodendrogliom ?	I.39J. m	
	II. Oligodendrogliom tief fronto-basal bis 3.Ventrikel	II.35J. m Brüder	
Keuter E.J.W. 1959 (70)	I. Astrozytom ?	I.? m	
	II. Astrozytom ?	II.? m Brüder	
Lange-Cosack 1949(Zitat nach van der Wiel) (144)	I. Glioma cerebri ?	I.? ?	
	II. Glioma cerebri ?	II.? ? Geschwister	
Hoffmann H. 1919 (60)	I. Gliom, zellreich unreif li. Gyrus Hippocampus	I.33J. m	Vater im Alter Epilepsie Schwester debil
	II. Gliom, zellreich unreif re.Gyrus Hippocampus	II.48J. m Brüder	
Böhmig R. 1918 (18)	I. Gliom re.Stirnhirn	I.24J. m	I.als Kind cerebrale Kinderlähmung;
	II. Gliom li. Stirnhirn	II.38J. w Geschwister	Vater Paralyse

Tab. 8 (Fortsetzung)

II. multiple Fälle in Familien

Autor,Jahr Literatur-angabe	Tumorart und Lokalisation	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht;Verwandtschaftsgrad	Bemerkungen
Koch G. 1954 (76)	I.Hirntumor li.frontal	I.57 J w	anderer Bruder:Leber-Ca
	II.Gliom re.temporal	II.45 J m Geschwister	
Kjellin K. 1960 (74)	I.maligner Hirntumor Basalganglien li.	I.25 J w	
	II.malignes Astrozytom re.occipital	II.12 J m Geschwister	
Munslow R.A. 1955 (93)	I. Gliom li.Broca-Zentrum	I.52 J m	
	II. Astrozytom li.frontral	II.64 J m Brüder	
Metzel E. 1963 (89)	I. Astrozytom temporo-medial Stammganglien	I.42 J m	
	II. Hirntumor li.temporal	II.55 J m Brüder	
Koch G. 1954 (76)	I. Ependymom re.Seitenventrikel	I.47 J w	drei Geschwister starben mit 3J,21J,30J
	II. cystisches Gliom re.fronto-temporal	II.53 J m	

Tab. 8 (Fortsetzung)

II. multiple Fälle in Familien

Autor, Jahr Litratur-angabe	Tumorart und Lokalisation	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht; Verwandtschaftsgrad	Bemerkungen
Zülch K.J. 1951(Zitat nach Koch 1954)(76)	I.Glioblastom parieto-occipital	I.54J. m	
	II.Glioblastom parieto-occipital	II.61J. m Brüder	
Riese W. 1944(112)	I.Glioblastoma multiforme re.fronto-parietal	I.50J. m	II.hat Bronchial (Adeno)-Ca; in der Familie traten Geisteskrankheiten auf
	II.Glioblastoma multiforme re. temporal	II.39J. w Geschwister	
Noetzel H. 1959(96)	I.Glioblastoma multiforme li.parieto-occipital	I.43J. m	
	II.Glioblastoma fusiforme re.frontal	II.32J. w Geschwister	
Geyer H. 1939(51)	I.Glioblastoma multiforme re.frontal	I.43J. m	
	II.Glioblastoma re.Stirnhirn	II.44J. w Geschwister	
Noetzel H. 1959(96)	I.Schmetterlingsgliom (kleinzelliges Glioblastom) ?	I.48J. m	
	II.Glioblastoma fusiforme parieto-occipital li.	II.60J. m Brüder	

Tab. 8 (Fortsetzung)

II. multiple Fälle in Familien

Autor, Jahr Literatur-angabe	Tumorart und Lokalisation	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht; Verwandtschaftsgrad	Bemerkungen
Hallervorden J. 1936 (57)	I. diffuse Gliomatose ?	I. 47J. m	Vater: Apoplex Mutter: Darmkrebs
	II. Hirntumor ?	II. 42J. w Geschwister	
Peyser E. 1951 (107)	I. Plexuspapillom ?	I. 20Mo. m	
	II. Glioblastoma multiforme ?	II. 14J. m Brüder	
Oehler F. 1936 (98)	I. Hirntumor ?	I. 38J. m	anderer Bruder Suizid, depressiv; Schwester in Heilanstalt verstorben; Mutter: Uteruskarzinom
	II. Glioblastoma multiforme li. temporal	II. 30J. m Brüder	
Gaist G. 1959 (49)	I. Meningeom re. frontal, oberflächlich	I. 39J. w	
	II. Meningeom re. frontal parasagital	II. 36J. m Geschwister	
Koch G. 1954 (76)	I. Meningeom parasagital, hinterer re. Sinus	I. 44J. w	I. hat Hemiparkinsonismus
	II. Tumor re. temporal	II. 47J. m Geschwister	

Tab. 8 (Fortsetzung)

II. multiple Fälle in Familien

Autor,Jahr Literatur-angabe	Tumorart und Lokalisation	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht;Verwandtschaftsgrad	Bemerkungen
Halpern L. 1943(Zitat nach Kjellin)(74)	I.Astroblastom li.Hemisphäre	I.? m	synchrones Auftreten
	II.Astroblastom li.Hemisphäre	II.? m	
Mendenhall E.M. 1950 (89)	I.Pinealom ?	I.? ?	
	II.Pinealom ?	II.? ?	
	III.Pinealom ?	III.? ? Geschwister	
Foote R.F. 1958 (47)	I.Chordom ?	I.52J.m	
	II.Chordom ?	II.52J.w Geschwister	
Besold G. 1896 (15)	I.medulläres Sarkom gefäßreich Vierhügel	I.16J.w	Großmutter: Gehirnerweichung
	II.Hämangiosarkom oder Endotheliom zentral medial	II.11J.w Schwestern	
Craig W. 1937(29)	I.Kraniopharyngeom ?	I.14J.w	
	II.Astrozytom N.opticus	II.? w Schwestern	

Tab. 8 (Fortsetzung)

II. multiple Fälle in Familien

Autor, Jahr Literatur-angabe	Tumorart und Lokalisation	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht; Verwandtschaftsgrad	Bemerkungen
Oehler F. 1936(98)	I. Hirngeschwulst ?	I. 21J. w	eine jüngere Schwester soll "etwas im Kopf gehabt haben".
	II. Hirngeschwulst ?	II. 32J. w Schwestern	
Bender W. 1932(12)	I. unreifes Gliom vorderer Balken	I. 60J. m	
	II. Hirntumor ?	II. 46J. m	
	III. Gliom re. temporal	III. 46J. m Brüder	
Koch G. 1949(75)	I. Gliom li. parieto-occipital	I. 51J. Mutter	Vater und dessen Bruder: Alkoholiker;
	II. Glioblastom li. parieto-temporal	II. 23J. Tochter	anderer Sohn: debil
	III. zystisches Glioblastom re. temporal	III. 31J. Sohn	
Kjellin K. 1960 (74)	I. malignes Astrozytom li. Hemisphäre, tief	I. 31J. Vater	
	II. malignes Astrozytom re. Hemisphäre	II. 23J. Tochter	
	III. malignes Astrozytom li. occipital	III. 21J. Sohn	

Tab. 8 (Fortsetzung)

II. multiple Fälle in Familien

Autor,Jahr Literatur-angabe	Tumorart und Lokalisation	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht;Verwandtschaftsgrad	Bemerkungen
Koch G. 1954 (76)	I.Akustikustumor doppelseitig	I.24J. w	
	II.Hirntumor ?	II.21J. w Schwestern	
	III.Akustikustumor bei Neurofibromatose(intracerebrale-,spinale- und Hautneurinome)	III.18J. Tochter von I.	
Hallervorden J. 1936 (57)	I.Hirntumor ?	I.? Mutter	
	II.Hirntumor ?	II.? Tochter	
	III.Gliom Schläfenlappen	III.? Sohn	
Metzel E. 1963 (89)	I.Ependymom re.Hemisphäre	I.9J. m	
	II.3J. vorher an gleichen Symptomen verstorben	II.? m Brüder	
	III.bis zur 1.Schwangerschaft Anfälle	III.? Mutter	
	IV."psychisch abwegig"	IV.? Großmutter mütterlicherseits	

Tab. 8 (Fortsetzung)

II. multiple Fälle in Familien

Autor,Jahr Literatur-angabe	Tumorart und Lokalisation	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht;Verwandtschaftsgrad	Bemerkungen
Koch G. 1950(Zitat nach Koch 1954)(76)	I.Hirntumor Fossa posterior	I.17J. m	
	II.Hirntumor re.Hemisphäre	II.65J. m	
	III.Astrozytom li.temporal	III.35J. m 2Brüder,1Neffe	
Weersma (Zitat nach van der Wiel)(144)	I.Gliom ?	I.? w	
	II.Glioblastom ?	II.? w Mutter und Tochter	
Voute 1958 (Zitat nach van der Wiel)(144)	I.Gliom ?	I.? w	
	II.Astrozytom ?	II.? ?	
	III.Gliomatosis cerebri ?	III.? ? Mutter und 2 Kinder	
Ostertag B. 1947(101)	I.Glioblastomatose parieto-occipital	I.23J. Mutter	
	II.Glioblastomatose parieto-occipital	II.Früh-Totgeburt w	

Tab. 8 (Fortsetzung)

II. multiple Fälle in Familien

Autor,Jahr Literatur-angabe	Tumorart und Lokalisation	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht;Verwandtschaftsgrad	Bemerkungen
Kjellin K. 1960(74)	I.malignes Astrozytom re.frontal	I.54J. w	
	II.malignes Astrozytom li.parietal	II.30J. w Mutter und Tochter	
Kjellin K. 1960(74)	I.malignes Astrozytom li.temporal	I.72J. Mutter	II.Überlebte 1.Operation 18J.(Tod mit 24J.)
	II.Astrozytom Kleinhirn	II.24J. Sohn	
Zülch K.J. 1956(148)	I.Ependymom 4.Ventrikel	I.25J. Mutter	
	II.Lipom oder Teratom des oberen Halsmarks (bei Spaltbildung der Halswirbelsäule)	II.? Sohn	
Biemond 1955 (Zitat nach van der Wiel)(144)	I.Hirntumor ?	I.? Vater	
	II.Medulloblastom ?	II.? Tochter	
Pittrich H. 1941(108)	I.epileptiforme Anfälle mit geistigen Störungen	I.? Vater	
	II.Glioblastoma multiforme (entartetes Astrozytom?) Stirnhirn und Balken	II.48J. Tochter	

Tab. 8 (Fortsetzung)

II. multiple Fälle in Familien

Autor, Jahr Literatur-angabe	Tumorart und Lokalisation	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht; Verwandtschaftsgrad	Bemerkungen
van der Wiel H.J. 1957(144)	I. Glioblastom ?	I.? Großvater	
	II. Medulloblastom ?	II.? Enkelin	
Kjellin K. 1960(74)	I. Medulloblastom 4. Ventrikel	I. 10J. m	
	II. Medulloblastom 4. Ventrikel und Wurm	II. 11J. w Halbgeschwister	
Kjellin K. 1960(74)	I. Pinealom ?	I. 11J. m	
	II. Pinealom ?	II. 14J. m Halbbrüder	
Pass K.E. 1938(103)	I. Gliom Stirnhirn	I. 49J. w	Mutter: Oesophagus-Ca. 1. Familie: Vater-Kehlkopf-Ca; Mutter: Magen-Ca; Tochter: Uterusmyom; Sohn Schläfengliom (Tod mit 54J.) 2. Familie: Mutter: Recklinghausen; 1 Tochter Meningeom; 2 Enkel: Recklinghausen
	II. Gliom temporal	II. 46J. w Stiefschwestern	

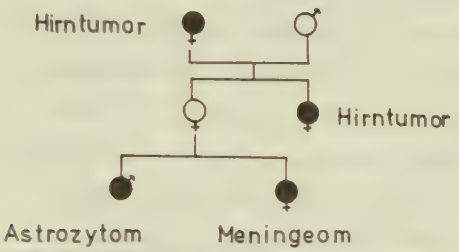
Tab. 8 (Fortsetzung)

II. multiple Fälle in Familien

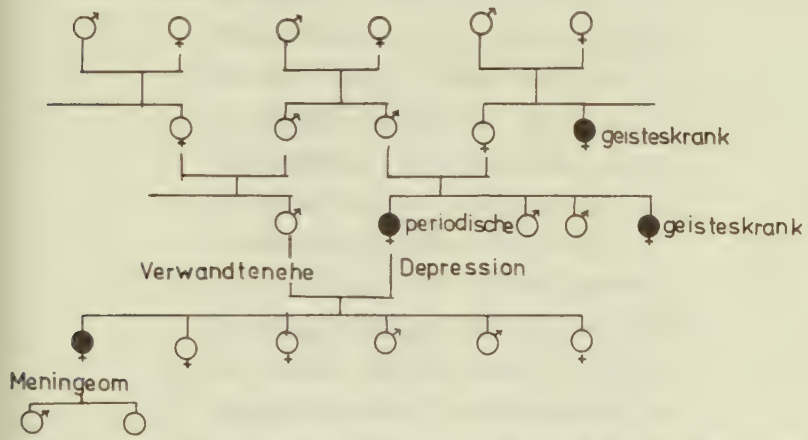
Autor,Jahr Literatur-angabe	Tumorart und Lokalisation	Alter bei Diagnose oder Tod Geschlecht;Verwandtschaftsgrad	Bemerkungen
Koch G. 1954(76)	I.Akustikusneurinom re.	I.55J. w	Vater:Magen-Ca;Großmutter väterlich: Magen-Ca.
	II.Akustikustumor li.	II.20J. Nichte von I.	
Koch G. 1954(76)	I.Glioblastomatose re.fronto-parietal und Balken	I.57J. m	
	II.Hirntumor li.tief parietal in Stammganglien	II.31J. m Onkel und Neffe	
Mackay M.C.J. 1952(89)	I.Gliom re.Hemisphäre,tief	I.57J. m	
	II.Astrozytom,gigantozellulär li. frontal	II. 7J. m Onkel und Neffe	
Koch G. 1954(76)	I.Zystisches Spongioblastom mit neurinomartiger Neubildung li.präzentral	I.28J. Nichte	I.hat Naevus pigmentosus vinosus an li. Schläfe;(Vater Lungentumor?)
	II.zystisches Gioblastom li.temporal	II.50J. Onkel	
Rados A. 1946(111)	I.Neuroepithelioma retinae	I. 1J. ?	
	II.Astrozytom Pons und Hirnstamm	II. 5J. ? Cousins(-inen)	

Abb.1
II. multiple Fälle in Familien

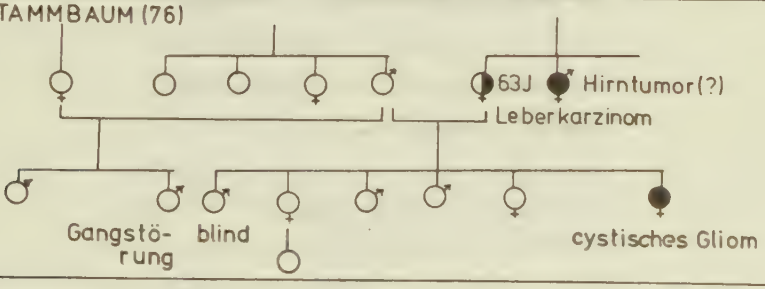
1.STAMMBAUM (16)



2.STAMMBAUM (76)



3.STAMMBAUM (76)



♀=weiblich ○=gesund

●=erkrankt

♂=männlich ◑=erkrankt an einem nicht cerebralen Tumorleiden

Auswertung der Tabellen

Nach Bauer (9) sind Zwillingsfälle am besten geeignet, um die Erblichkeit von Tumoren beim Menschen wie folgt zu untersuchen:

"Im großen und ganzen aber spricht das Auftreten des gleichen Tumors mit gleicher Lokalisation und im gleichen Alter bei beiden Partnern, also eine völlige Konkordanz bei eineiigen Zwillingen für eine endogene Disposition zur Krebserkrankung, besonders wenn es sich um seltene, bösartige Geschwülste handelt und wenn gleichzeitig andererseits bei zweieiigen Zwillingen Diskordanz besteht." (9)

"...: besteht kein Unterschied zwischen eineiigen und zweieiigen Zwillingen, so darf man auf eine exogene Bedingtheit schließen."(9)

Nicht ganz so strenge Maßstäbe setzt Kuhnen (79) an, indem er schreibt: "Wenn eine Konkordanz bei erbungleichen Zwillingen in kleinerer Zahl (oder gar nicht) als bei erbgleichen Zwillingen festgestellt wird, so darf die Diagnose Erblichkeit`lauten." (79)

Bezieht man diese auf die hier zusammengestellten Fälle, so stellt man fest:

Konkordanz findet sich bei eineiigen (erbgleichen) Zwillingen in Bezug auf:

1) die Existenz eines Tumors : 1x

   Hoppe (62)

2) die Tumorart : 1x

   Cushing (30)

3) das Alter bei Diagnose oder Tod : 1x

   Leavitt (82) (nur 2 Jahre Altersunterschied)

4) die Tumorlokalisation : ---

5) die Tumorart und -lokalisation : ---

6) die Tumorart und das Alter : 4x

   Mc Farland-Meade (45)

   Joughin (68)

   Fairburn (42) (4 Jahre Altersunterschied)

   Sedzimir (122) (4 Jahre Altersunterschied)

   Außerdem weist das von Sedzimir beschriebene Zwillingspaar identische Leukozytengruppen auf.

7) die Lokalisation und das Alter: ---

8) die Tumorart, -lokalisation und das Alter, also völlige Kondordanz : 3x

   Griepentrog (55)

   Clarenbach (27)

   Koch (77)

Insgesamt tritt also in 10 von 21 Fällen Konkordanz auf (in 3 Fällen sogar völlige Konkordanz), 11 Fälle sind diskordant.

Bei den zweieiigen Zwillingen ist dagegen nur in einem (76) von sieben Fällen ein Anhalt (Krämpfe beim Zwillingspartner) für das Vorliegen von Konkordanz gegeben.

Die starke Konkordanz bei 10 eineiigen Zwillingen weist auf den Einfluß eines genetischen Faktors, während die gleichzeitige Diskordanz der 11 anderen eineiigen Zwillinge auf die zusätzliche Existenz eines Umweltfaktors deutet. Eine Parallele hierzu beschreibt Albert (3). Die sehr schwache Konkordanz bei den zweieiigen Zwillingen erklärt sich daraus, daß diese genetisch nicht völlig identisch sind. Diese inkomplette Penetranz ließe sich durch die Existenz von sogenannten 'susceptibility genes' (d. h. Genen, die die Empfänglichkeit eines bestimmten Individuums für eine Krankheit bestimmen) erklären, die aber einen Umweltfaktor benötigen, damit sich die Krankheit manifestiert (3).

Dagegen sprechen die Ergebnisse der beiden auslesefreien Zwillingsserien von Koch (76) und Kuhnen (79). Koch stellt bei 13 im Rahmen

von erbstatistischen Erhebungen ermittelten Zwillingspaaren kein konkordantes Auftreten von Hirngeschwülsten fest (76). Die Untersuchung enthält allerdings kein einziges Zwillingspaar, bei dem Eineiigkeit gesichert wäre. Kuhnen (79) findet bei drei eineiigen und vier zweieiigen Zwillingspaaren einer auslesefreien Serie ebenfalls kein einziges konkordantes Paar. Kuhnen weist auf die Gefahr der einseitigen Auslese bei der sehr auffälligen Tatsache von Konkordanz bei an sich sehr seltenen Geschwülsten wie den intrakraniellen Tumoren hin (79). Zudem läßt sich ein Zufallsbefund bei einer Anzahl von 99 Fällen (72 davon konkordanz für mindestens eine Eigenschaft) in 83 Jahren (1896 - 1979) nicht ausschließen.

Gegen den Zufallsbefund spricht allerdings das ebenfalls bewertete gehäufte Auftreten von Hirntumoren bei mehreren Familienmitgliedern durch mehrere Generationen (vgl.Tab.8 II). Genauere Untersuchungen hierzu lieferten Hauge und Harvald (58) und van der Wiel (144): Sie studierten die Häufigkeit des Auftretens von Hirntumoren bei den Verwandten der Gliom-

patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe: Hauge und Harvald sind auf Grund ihrer Ergebnisse (bei 1744 Verwandten von 169 Patienten) nicht von dem Einfluß erblicher Faktoren auf die Hirntumorgenese überzeugt (58), während van der Wiel mit 7 Gliomfällen bei 5262 Verwandten von 100 Gliompatienten eine um das 4-fache erhöhte Sterblichkeit an Gliomen bei Verwandten von Gliompatienten gegenüber der niederländischen Bevölkerung allgemein feststellt (144).

Während all diese Studien kein einheitliches Ergebnis liefern, sind sich mehrere Autoren, wie z. B. Clarenbach (27), Griepentrog (55), Metzel (89) und Leavitt (82), über eine mögliche Ätiologie der Hirntumoren einig.
Die Hypothese lautet:
Der Tumor entsteht durch Dedifferenzierung aus einem fetalen Rest multipotenter embryonaler Zellen (Cohnheim-Theorie), der im Ventrikelbereich persistiert (27).

Grund zu dieser Annahme liefern

a) die bei den Zwillingsfällen bevorzugte Lokalisation in Ventrikelnähe (vgl. Tab.8 Ia: Leavitt (82), Griepentrog (55), Clarenbach (27) und Koch (77)) und

b) die Häufung besonders unreifer Tumoren wie z.B. Medulloblastomen (55) (vgl. Tab. 8 Ia: Leavitt (82), Griepentrog (55), Cushing (30)...) bei diesen Fällen.

Diese embryonale Differenzierungsstörung könnte als exogene Ursache, hervorgerufen z. B. durch toxische Substanzen (144), gewertet werden, die zusammen mit der hier diskutierten erblichen Disposition (endogene Ursache) die Entstehung eines Hirntumors zur Folge hat (89).

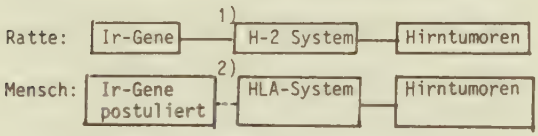
Für die Existenz eines genetischen Faktors bei der Entstehung von Hirntumoren spricht auch die Kombination von Gliomen mit Krankheiten, deren Erblichkeit erwiesen ist (42) (90). Zum Beispiel treten Gliome gehäuft bei Patienten mit M. Recklinghausen, familiärer Polyposis coli und Tuberöser Sklerose auf (42).

2.3. Die Rolle des HLA-Systems für die Immunabwehr

Im Rahmen dieser Arbeit scheint die Diskussion der Rolle des HLA-Systems für die immunologische Abwehr unerläßlich, da dieser Zusammenhang zum Thema´HLA und Hirntumoren` eine verbindende Stellung in der Frage nach dem Zusammenhang zwischen dem Immunsystem und den Hirntumoren verschaffen würde. Diese Frage ist von Bedeutung für die Klärung der Ätiologie der Hirntumoren, genauer gesagt, für die Bestimmung der kausalen Faktoren, die für die Tumorentstehung in Betracht kommen, wie z. B. Viren (120), verminderte Lymphozytenaktivität (23), allgemeine Abwehrschwäche (23), ... Bei Mäusen und Ratten wurde bereits ein Zusammenhang zwischen Gliosarkomen und dem MHS (Major Histocompatibility System) nachgewiesen (4). Ebenfalls wurde gezeigt, daß bei diesen Tieren sogenannte Ir (Immune response) Gene im MHS lokalisiert sind (37). Somit ist bei Ratten ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Gliosarkomen und den Ir-Genen sehr wahrscheinlich.

Die Ähnlichkeit des H-2 Systems dieser Nager mit dem HLA-System des Menschen (140) und die Tatsache, daß sich eine Reihe von bedeutsamen Zusammenhängen für das MHS, die erst bei Ratten oder Mäusen gefunden wurden, auch später für den Menschen bewahrheiteten, wie z. B. die Korrelation zwischen Mäuseleukämie und dem H-2 System, die 1964 von Lilly (84) entdeckt wurde, und von Rogentine 1973 (113) für den Menschen als Korrelation zwischen Leukämie und HLA-A2 bestätigt wurde, legt die Möglichkeit der Existenz eines ähnlichen Zusammenhangs beim Menschen nahe:

Abb.2



1) nachgewiesen ————

2) noch ungewiß ----------

3. MATERIAL

3.1. Patienten

Die Untersuchung umfaßt 99 Hirntumor-, 5 Aneurysma- und 7 Hämangiompatienten. Es handelt sich hierbei um das verfügbare Patientengut der neurochirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf in den Jahren 1978-1980. Es wurden keine ausländischen Patienten miteinbezogen, da die HLA-Normalfrequenz bei Völkern unterschiedlicher Herkunft verschieden ist (130). Ein Vergleich mit der Kontrollgruppe ist deshalb nur innerhalb einer ethnischen Gruppe möglich. Außerdem wurden mit Ausnahme von zwei computertomographisch gesicherten Aneurysmen nur histologisch gesicherte Diagnosen verwertet. Hierdurch verringerte sich die Fallzahl von 194 untersuchten Patienten um 68 Fälle von Tumoren ohne histologische Diagnose, Metastasen u. a. und 15 Ausländer mit Hirntumor auf die oben genannte Gruppe. Außer diesen beiden Kriterien der histologischen Diagnosesicherung und der ethnischen Herkunft ist das Kollektiv selektionsfrei.

Die bisher entdeckten Korrelationen zwischen HLA-Antigenen und malignen Erkrankungen sind zum größten Teil sehr schwach (vgl.S.20 Kap.2.1.1.). Mögliche Ursachen hierfür sind, wie bereits erwähnt (S.20 ff), die unbekannte Ätiologie der malignen Erkrankungen, die mangelhafte Unterteilung der Tumoren in Untergruppen und die noch nicht vollendete Erforschung des HLA-Systems.

Um diese Ursachen so weit wie möglich auszuschalten und den auf Seite 22 gestellten Forderungen zu genügen, wurden die 99 Hirntumoren nach Histologie, Auftreten von Rezidiven, dem Tumorgrad und dem Alter und Geschlecht der Patienten unterteilt.

Die histologische Einteilung erfolgte nach dem von Zülch fortentwickelten Klassifizierungsschema von Cushing und Bailey, das sich nach der histologischen Struktur der Geschwulst ausrichtet (39), welche auch die Diagnosegrundlage für diese Untersuchung darstellt (vgl.S.70). Dieses Schema teilt die 99 Hirntumoren gemäß ihrer mutmaßlichen embryonalen Abkunft (66)

in 60 neuroektodermale, 25 mesodermale und 14 epitheliale Geschwülste ein. Zu den 60 neuroektodermalen Tumoren gehören 17 Astrozytome, 9 Oligodendrogliome, 13 Glioblastome, 10 Mischtumoren, 2 Ependymome, 6 Neurinome, 1 Medulloblastom, 1 Neurofibrom und 1 primitiver neuroepithelialer Tumor (39). Da einerseits aus Astrozytomen durch Anaplasie Glioblastome entstehen können (39), andererseits aber Oligodendrogliome im Zellaufbau oft aus Oligodendroglia, gemischt mit Astrozyten, bestehen (66), war eine histologische Differenzierung dieser drei Tumorarten nicht immer exakt möglich. Diese 10 Fälle werden deshalb gemäß der in den Krankengeschichten verwendeten Nomenklatur als ´Mischtumoren bezeichnet.

Eine Untergruppe der neuroektodermalen Tumoren sind die Gliome. Zu ihnen werden nach Jellinger (66) die Astrozytome, Oligodendrogliome, Glioblastome, Mischtumoren und die Ependymome gezählt. Bei den Gliomen handelt es sich um die häufigste Hirntumorgruppe (rund 50%), deren Klassifikation nach dem vorherrschenden Zelltyp (d. h. Oligodendroglia⇒ Oligodendrogliom; Astrozyten⇒

Astrozytom; usw.) erfolgt (66). Mischformen mit variablem Gewebsbild, die den oben erwähnten Mischtumoren entsprechen, sind häufig (66). Die Malignitätsbeurteilung erfolgt histologisch an Hand des Anaplasiegrades und wird in vier Gradstufen der Entdifferenzierung angegeben, von denen Grad IV die stärkste Anaplasie aufweist (66). Der zytologische Malignitätsgrad wird im weiteren Verlauf als Untersuchungskriterium dienen (vgl.Kap.6.2.).

Zu den 25 mesodermalen Hirntumoren werden nach dem Klassifizierungsschema nach Cushing und Bailey 23 Meningeome und 2 Lindau-Tumoren gezählt (39). Die Meningeome sind primäre Geschwülste der Hirnhäute, deren mesenchymale Herkunft nicht unumstritten ist (66). Bei den Lindau-Tumoren handelt es sich um Hämangioblastome, die meist im Kleinhirn lokalisiert sind. Das Hippel-Lindau-Syndrom, bestehend aus einer Kombination von Angioblastomen im Kleinhirn, Rückenmark, Retina und Leber und Zysten in Pankreas und Niere und einem Nierenzellkarzinom, tritt familiär auf (66).

Zu den 14 epithelialen Tumoren gehören 11 Hypophysenadenome und 3 Kraniopharyngeome. Eine weitere Aufteilung der Hypophysenadenome in chromophobe, chromophile (eosinophile, basophile) und gemischtzellige Hypophysenadenome schien auf Grund der geringen Fallzahl (11 Fälle) nicht gerechtfertigt. Während es sich bei den Hypophysenadenomen um Tumoren der epithelialen Zellen der Adenohypophyse handelt, entsteht das Kraniopharyngeom aus den Ursprungszellen der Adenohypophyse, den Epithelzellen der Rathke Tasche (66).

Um einen besseren Überblick zu ermöglichen, wird die oben beschriebene Einteilung noch einmal schematisch dargestellt: (Vgl. hierzu Tabelle 9 auf der folgenden Seite).

Tabelle 9

99 HIRNTUMOREN

60 neuroektodermale:	17 Astrozytome		
	9 Oligodendrogliome		
	13 Glioblastome	51 Gliome	
	10 Mischtumoren		
	2 Ependymome		
	6 Neurinome		
	1 Medulloblastom		
	1 Neurofibrom		
	1 primitiver neuroepithelialer Tumor		
25 mesodermale:	23 Meningeome		
	2 Lindau-Tumoren		
14 epitheliale:	11 Hypophysenadenome		
	3 Kraniopharyngeome		

5 ANEURYSMEN

7 HÄMANGIOME

Ein Teil der Hirntumoren zeigt eine starke Altersabhängigkeit. So treten Oligodendrogliome meist im mittleren Lebensalter (39), Glioblastome im 5.-6. Jahrzehnt (39), Meningeome im mittleren und höheren Alter (39), Hypophysenadenome nach dem 3. Jahrzehnt (66), Kraniopharyngeome um das 20. Lebensjahr (66) und Ependymome und Medulloblastome meist im Kindes- und Jugendalter auf (66).

Eine Geschlechtsabhängigkeit wurde für Gliome untersucht (61):
Während die Tumorhäufigkeit bei jungen Erwachsenen keine geschlechtsabhängigen Unterschiede aufweist, treten Gliome ab einem Alter von 45-49 Jahren bei Männern häufiger als bei Frauen auf. Die Geschlechtsverteilung verhält sich dabei wie 3:2 (männlich:weiblich) (61).
Auf die Alters- und Geschlechtsverteilung in dem hier untersuchten Patientenkollektiv wird an anderer Stelle (vgl. Kap. 5.2. und 5.3.) eingegangen.

3.2. Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe besteht aus 1000 gesunden Blutspendern der Universität Düsseldorf. Ihre Leukozytenantigene wurden zur gleichen Zeit (Antigenfrequenz vom 31.12.1980) mit denselben Reagentien und unter den gleichen technischen Bedingungen wie die Antigene der Patienten bestimmt. In die Kontrollgruppe wurden entsprechend der Patientengruppe (vgl.S.70) keine Ausländer miteinbezogen, um auch die Vergleichbarkeit in Bezug auf die ethnische Herkunft zu gewährleisten.

4. METHODEN

4.1. Typisierung

Die Bestimmung umfaßt die Typisierung von 38 HLA-Antigenen des Locus A und B auf menschlichen Lymphozyten unter Verwendung des NIH-2-Stufen-Mikrolymphozytentoxizitätstests nach Terasaki und Mc Clelland (137):

Locus A: A1, 2, 3, 9, W23, W24, 10, 25, 26, 11, 28, 29, W30/31, W32, W33

Locus B: B5, 7, 8, 12, W44, W45, 13, 14, 15, W16, W38, W39, 17, 18, W21, W49, W50, W22, 27, W35, 40, W41

Patienten und Kontrollen wurden im gleichen Zeitraum mit denselben Antiseren typisiert.

4.2. Statistik

Die zu prüfende statistische Hypothese H_0 lautet: Unterschiede in den Phänotypfrequenzen der HLA-Antigene bei Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe sind rein zufällig (Nullhypothese)(28).

Zur Prüfung der Nullhypothese wurde der X^2-Test korrigiert nach Yates verwendet. Hierbei berechnet sich X^2 wie folgt (28):

$$X^2 = \frac{(|ad-bc| - \frac{n}{2})^2 \cdot n}{(a+b)(c+d)(a+c)b+d)}$$

wobei man die Werte für a, b, c, d und n einer für jedes Antigen zu erstellenden Vierfeldertafel (28) entnehmen kann:

	Patienten	Kontrollen	
Antigen +	a	b	a+b
Antigen -	c	d	c+d
	a+c	b+d	n=a+b+c+d

Bei der Auswertung des X^2-Tests ist zu berücksichtigen, daß dieser Test nicht mehr vollständig verläßlich ist, sobald ein oder meh-

rere Werte der Eingaben a-d klein (<5) sind (133). In diesen Fällen wird eine Kontrolle z. B. in Form eines Fischer Tests angestrebt, welcher in diesem Fall der einzig zuverlässige Test ist (131).

Mit Hilfe des Wertes von X^2 (bei einem Freiheitsgrad) läßt sich die Irrtumswahrscheinlichkeit p bestimmen. Es handelt sich hierbei um die Wahrscheinlichkeit mit der die getroffene Entscheidung, H_0 abzulehnen oder anzunehmen, falsch ist (28). Dieser auch als Signifikanzniveau bezeichnete Wert p (100) sollte bei medizinischen Untersuchungen<5% sein (92). Die Ermittlung der p-Werte erfolgt graphisch durch Obertragung der Werte aus Tabelle 10 in ein Koordinatensystem:

Tabelle 10

Die X^2-Verteilung. Irrtumswahrscheinlichkeit p[%]

Freiheitsgrad	p[%]				
	10	5	2.5	1	0.1
1	2.71	3.84	5.02	6.64	10.8
2					
:					
:					

(verändert nach Clauß, Ebner (28) S.484 Tafel 5)

Nach Obertragung dieser Werte in ein Koordinatensystem mit der Ordinate p[%] und der Abszisse X^2 (vgl. Abb. 3) erhält man den Graph der Funktion $p(X^2)$ für einen Freiheitsgrad im Intervall $[0.1 \leq p \leq 10]$. Aus dieser Kurve erfolgt nun bei bekanntem X^2 und einem Freiheitsgrad näherungsweise eine Bestimmung der p-Werte (vgl. Abb.3):

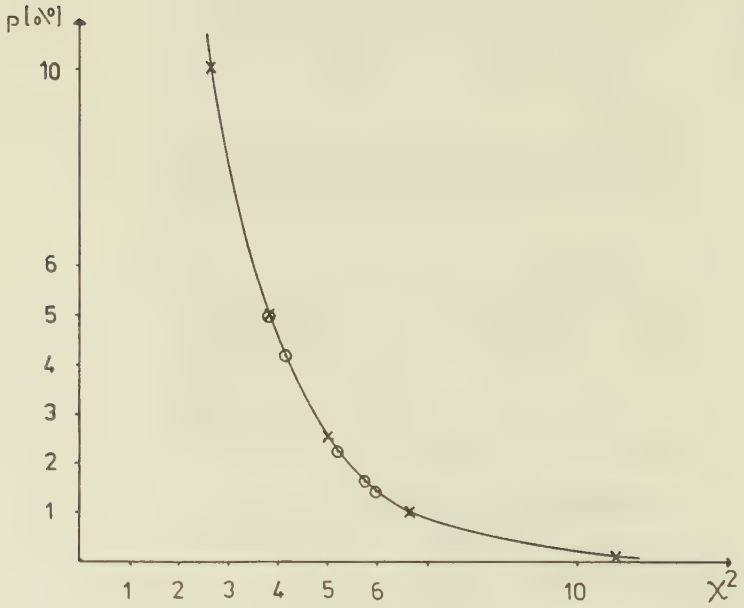
Tabelle 11

Die X^2-Verteilung. Irrtumswahrscheinlichkeit p[%]

Freiheitsgrad	p %					
	4.9	4.1	2.2	1.6	1.4	10^{-7}
1	3.86	4.18	5.23	5.76	6.03	36.1

Ab einem Wert für $X^2 \geq 3.841$ (100) wird bei einem Signifikanzniveau von p 0.05 ≙ p 5% (92) die Nullhypothese verworfen:
Es liegt ein signifikanter Unterschied in der Phänotypfrequenz des untersuchten HLA-Antigens bei den Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe vor.

Abb.3



x= Eichwerte (Tab.10)

⊙=gesucht (Tab.11)

Da die Zahl der untersuchten Antigene sehr hoch ist (38 Antigene), ist der Fehler 1. Art, d. h. das rein zufällige Zustandekommen einer Signifikanz bei $p \leq 5\%$, zusätzlich durch Korrektur des p-Wertes auszuschließen (133):

$p_{korr} = p.$ (Zahl der untersuchten Antigene)

Der Fehler 2. Art, d. h. die Ablehnung einer echten Differenz als zufällig, tritt bei Wahl einer großen Kontrollgruppe (hier: n=1000) seltener auf, da so erhöhte Antigenfrequenzen bei der Patientengruppe leichter entdeckt werden (132).

Außer den oben beschriebenen Signifikanzbestimmungen ist auch die Bestimmung des relativen Risikos (RR) als Maß für die Stärke der Assoziation von Bedeutung. Das relative Risiko ergibt sich aus dem Quotienten der Kreuzprodukte der Eingaben in die Vierfeldertafel (130):

$$RR = \frac{ad}{bc} \qquad (132)$$

Hierbei bedeutet $RR > 1$ eine positive Assoziation, d. h. das Antigen tritt häufiger bei Patienten als bei Kontrollen auf, und $RR < 1$ eine negative Assoziation, d. h. die Antigenfrequenz ist bei den Patienten erniedrigt (133).

5. ERGEBNISSE

5.1. HLA Phänotypfrequenzen bei Hirntumoren und intrakraniellen Gefäßmißbildungen

Die Frequenz der HLA-Antigene bei der Gesamtheit der Patienten mit Hirntumoren ist in Tabelle 15a im Anhang aufgeführt. HLA-AW24 ist das einzige Antigen, das beim Vergleich mit der Kontrollgruppe eine signifikante Differenz aufweist, die aber bei Korrektur des p-Wertes mit der Zahl der untersuchten Antigene nicht erhalten bleibt. Während AW24 in der Normalbevölkerung nur bei 17.4% (174 von 1000) zu finden ist, besitzen 26.3% (26 von 99) der Hirntumorpatienten das Antigen (p=0.022).

Einen Anstieg der Antigenfrequenz bei den Patienten (63.6%) gegenüber der Kontrollgruppe (53.2%) zeigt auch das Antigen A2, es erreicht aber nicht das geforderte Signifikanzniveau (Tab. 15a).

Die Unterteilung der Hirntumoren nach ihrer mutmaßlichen embryonalen Herkunft (Tab.15b, c, d-Anhang) ergibt nur bei den Hirntumoren epithelialer

Herkunft ein signifikantes Ergebnis (Tab. 15 d), während sich bei den Geschwülsten neuroektodermalen und mesodermalen Ursprungs zwar eine leichte Verschiebung der Antigenhäufigkeit erkennen läßt (Tab. 15b, c), die aber einer Signifikanzprüfung nicht stand hält. Bei dem signifikanten Antigen handelt es sich um BW22, dessen Frequenz mit 21.4% bei den Patienten mit Hirntumoren epithelialen Ursprungs gegenüber einer Normalfrequenz von 4.2% deutlich ($p=0.014$) erhöht ist. Die Signifikanz bleibt bei Korrektur des p-Wertes nicht erhalten.

Da sich eine frühere Untersuchung bereits mit dem Thema ´HLA and Glioma ` befaßt hat (90), bietet sich die gemeinsame Untersuchung aller gliomatösen Geschwülste (Tab. 15e-Anhang) besonders an, da bei gleichem Ergebnis auf die Anwendung der Korrektur des p-Wertes verzichtet werden könnte (133). Hierbei zeigt sich, daß entgegen der Erwartung BW44 mit einer Patientenfrequenz von 9.8% gegenüber einer Normalfrequenz von 22.5% signifikant erniedrigt ist (Tab. 15e), solange der p-Wert nicht korrigiert wird ($p=0.049$), BW35 hingegen keine signifikante Abweichung aufweist (Tab. 15e).

Bei der getrennten Untersuchung der einzelnen Gliomarten, wie z. B. Astrozytom (Tab. 15 ff.), Oligodendrogliom (Tab. 15g), Glioblastom (Tab.15 h) und den Mischtumoren (Tab. 15 i), weicht das Antigen B5 bei den Glioblastompatienten so stark (38.5%) von der Normalfrequenz (12.3%) ab, daß sich eine Signifikanz ergibt (p=0.016), solange der p-Wert nicht korrigiert wird (Tab. 15h). Die anderen Gliomarten zeigen zwar Abweichungen, wie z. B. eine Erhöhung der Frequenz von A2 und eine Erniedrigung der Frequenz von BW44 bei Astrozytomen, aber keine signifikante Häufigkeitsdifferenz zwischen Patienten- und Kontrollgruppe (Tab. 15 ff.).

Weitere Untersuchungen wurden bei Neurinomen (Tab. 15j), Meningeomen (Tab. 15k) und Hypophysenadenomen (Tab. 15l) durchgeführt, erbrachten aber nur leichte Veränderungen und keine echte Signifikanz.

Auch die Analyse der HLA-Antigene aller Hirntumoren mit höherer Malignität, nämlich Grad III-IV (Tab. 15p), erbrachte keine großen Abweichungen von der Normalfrequenz.

Dagegen besaßen die Hirntumorpatienten, die schon von einem Rezidivtumor befallen waren, auffallend selten (9.7% der Patienten im Vergleich zu 22.9% der Kontrollen) das Antigen B8. Ein signifikanter Zusammenhang ließ sich, u. U. auf Grund der geringen Fallzahl (n=31), aber auch hier nicht nachweisen (Tab. 15m).

Die einzige signifikante Abweichung der Antigenfrequenz des Patientenkollektivs gegenüber der Normalfrequenz, die auch nach Korrektur des p-Werts mit der Anzahl der untersuchten Antigene (38 Stück) erhalten bleibt, fand sich nicht bei den Hirntumoren, sondern bei den Gefäßmißbildungen des Gehirns:
Alle sieben untersuchten Hämangiompatienten besaßen das Antigen B40 (100%), während nur 135 von 1000 Kontrollpersonen B40 positiv waren (13.5%) Tab. 15r). Hieraus ergibt sich trotz der geringen Patientenzahl (n=7) ein p-Wert 10^{-7}, der auch nach Korrektur hochsignifikant (p_{korr} $38 \cdot 10^{-7}$) bleibt.
Zusätzlich ist bei Hämangiompatienten auch das Antigen A25 signifikant häufiger (28%) als bei der Kontrollgruppe (4.7%). Nach Korrektur erreicht der p-Wert ($p=0.041$; $p_{korr}=1.56$) in diesem Fall jedoch nicht mehr das Signi-

fikanzniveau.

Patienten mit einer anderen Gefäßmißbildung des Gehirns, dem Aneurysma, zeigten in ihrer Antigenhäufung kaum Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe.

Eine Übersicht über die signifikanten Abweichungen liefert Tabelle 12

Tabelle 12a

HIRNTUMOREN

Hirntumoren allgemein: n=99

Antigen	Patienten-frequenz	Normal-frequenz	χ^2	p	p_{korr}	RR
AW↑	26/99 26.3%	174/1000 17.4%	5.23	0.022	0.84	178

Hirntumoren epithelialer Herkunft: n=14

Antigen	Patienten-frequenz	Normal frequenz	χ^2	p	p_{korr}	RR
BW22↑	3/14 21.4%	42/1000 4.2%	6.03	0.014	0.53	6.22

Gliome: n51

Antigen	Patienten-frequenz	Normal-frequenz	χ^2	p	p_{korr}	RR
BW44↑	5/51 9.8%	225/1000 22.5%	3.86	0.049	1.86	0.37

Glioblastome: n=13

Antigen	Patienten-frequenz	Normal-frequenz	χ^2	p	p_{korr}	RR
B5↑	5/13 38.5%	123/1000 12.3%	5.76	0.016	0.61	4.46

Tabelle 12b

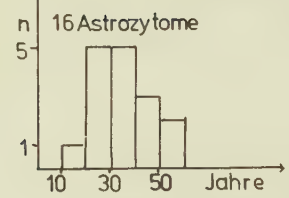
GEFÄSSMISSBILDUNGEN

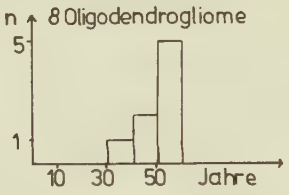
Hämangiome: n=7

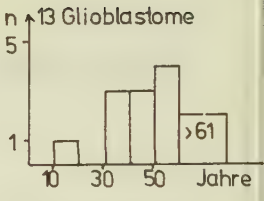
Antigen	Patienten-frequenz	Normal-frequenz	x^2	p	p_{korr}	RR
A25↑	2/7 28%	47/1000 4.7%	4.18	0.041	1.56	8.11
B40↑	7/7 100%	135/1000 13.5%	36.1	$<10^{-7}$	$<38 \cdot 10^{-7}$	n.d.

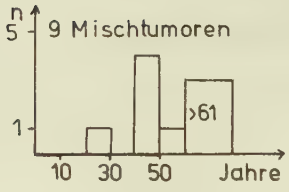
Während die Phänotypfrequenzbestimmung signifikante Ergebnisse liefert (s. o.), läßt eine Unterteilung der Geschwülste nach den erhöhten Antigenfrequenzen für jede Tumorart keine Gemeinsamkeit in Bezug auf Alter, Tumorlokalisation, Tumorgrad, Auftreten von Rezidiven oder Geschlecht der Patienten erkennen. So zeigen z. B. die Glioblastompatienten mit dem Antigen B5 keine andere Lokalisation des Tumors als die Glioblastompatienten, die dieses Antigen nicht besitzen.

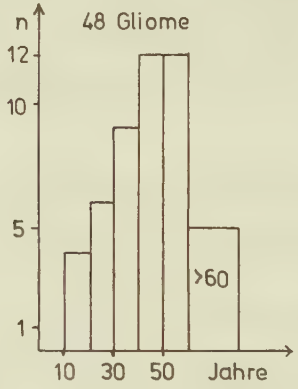
Abb.4a Altersabhängigkeit von Hirntumoren

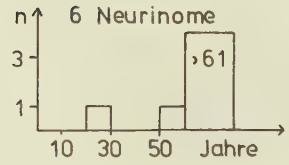


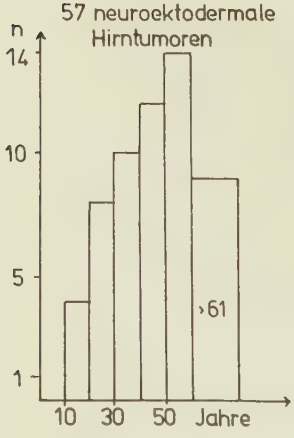


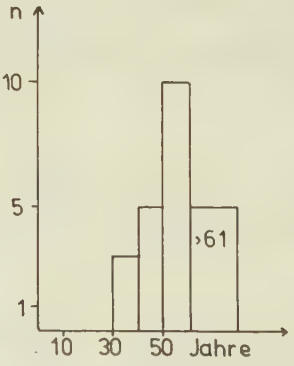


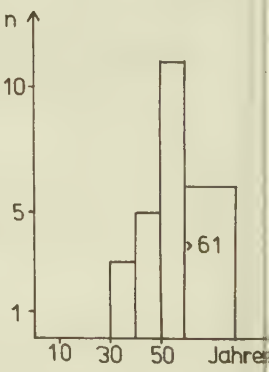


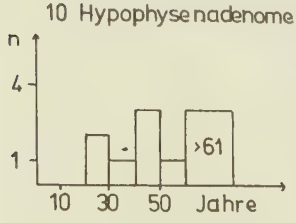












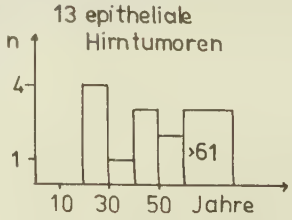
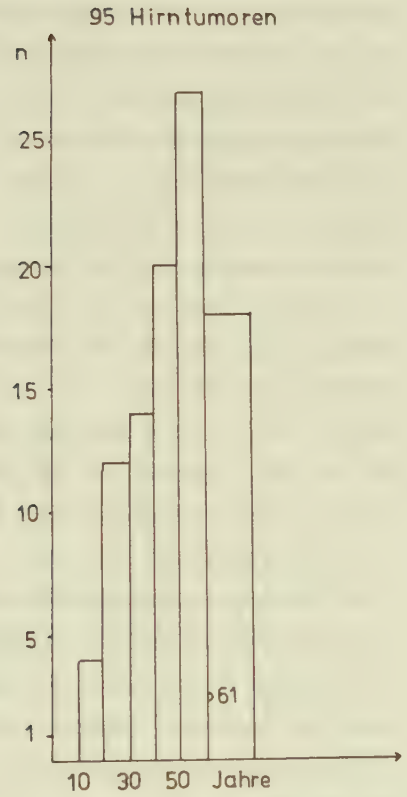


Abb. 4b Altersabhängigkeit von Hirntumoren



5.2. Altersabhängigkeit von Hirntumoren

Die Untersuchung der Altersabhängigkeit von Hirntumoren bestätigte die Ergebnisse von Doerr (39) und Jellinger (66) (vgl. S. 76): Oligodendrogliome treten meist im mittleren Alter, Glioblastome im 5.-6. Jahrzehnt, Meningeome im mittleren und höheren Alter (39) und Hypophysenadenome nach dem 3.Jahrzehnt (66) auf. Vergleiche hierzu auch Abbildung 4 (S. 90,91)! Zusätzlich zeigte sich bei den Astrozytomen eine Häufung zwischen dem 20.-40. Lebensjahr (vgl. Abb. 4). Von 6 Neurinomen traten vier nach dem 61.Lebensjahr auf (vgl. Abb. 4). Die Gliome sind am stärksten zwischen dem 40. und 60. Jahr verteten (vgl. Abb. 4). Bei den Hirntumoren neuroektodermaler und mesodermaler Herkunft liegt der Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, was bei den mesodermalen Tumoren hauptsächlich durch die Meningeome verursacht wird (vgl. Abb. 4).

Abbildung 4b (Seite 91) zeigt eine Zusammen-

fassung aller untersuchten Hirntumoren nach Altersgruppe. Aus diesem Histogramm läßt sich eine Zunahme der Hirntumorhäufigkeit im höheren Alter ablesen.

5.3. Geschlechtsabhängigkeit von Hirntumoren

Tabelle 13

Tumorart und -zahl	männlich : n=	weiblich n=
17 Astrozytome	9	8
9 Oligodendrogliome	2	7
13 Glioblastome	10	3
10 Mischtumoren	5	5
2 Ependymome	1	1
51 Gliome	27	24
6 Neurinome	4	2
1 Medulloblastom	1	
1 Neurofibrom	1	
1 primitiver neuroektodermaler Tumor		1
60 neuroektodermale Tumoren	33	27
23 Meningeome	4	19
2 Lindau-Tumoren	1	1
25 mesodermale Tumoren	5	20
11 Hypophysenadenome	5	6
3 Kraniopharyngeome	2	1
13 epitheliale Tumoren	7	7
99 Hirntumoren	45	54

Bei Astrozytomen, Mischtumoren, Gliomen, Tumoren neuroektodermaler Herkunft, Hypophysenadenomen und Tumoren epithelialen Ursprungs

waren beide Geschlechter etwa gleichstark vertreten (vgl. Tab. 13). Hingegen traten die Glioblastome bevorzugt bei Männern (10 von 13 Glioblastompatienten waren Männer) auf, während die Oligodendrogliome (7 von 9 Oligodendrogliompatienten waren Frauen), Meningeome (19 von 23 Meningeompatienten waren Frauen) und die Tumoren mèsodermaler Herkunft (20 von 25 Patienten mit mesodermalem Tumor waren Frauen) das weibliche Geschlecht bevorzugten (vgl. Tab. 13).

5.4. Antikörperbestimmungen

Die bei 40 Patienten durchgeführten Antikörperbestimmungen konnten nicht ausgewertet werden, da fast alle Patienten Blut- oder Plasmakonserven erhalten hatten, bzw. in ihrer Anamnese schwere Unfälle oder Operationen aufwiesen, sodaß frühere Transfusionen als Ursache für die Entstehung von Antikörpern gegen HLA-Antigene nicht auszuschließen waren. Bei Frauen war zusätzlich noch die Bildung von HLA-Antikörpern nach Kontakt mit fremden HLA-Antigenen durch die Schwangerschaft zu berücksichtigen (104). Dies macht eine Interpretation der Ergebnisse unmöglich, da nicht entschieden werden kann, ob die Antikörper im Zusammenhang mit einer Transfusion, einer Schwangerschaft oder vielleicht dem Hirntumor gebildet wurden.

6. DISKUSSION

Die stärkste Assoziation besteht zwischen dem Antigen HLA-B40 und den Hämangiomen. Bei den Hämangiomen handelt es sich um angeborene Gefäßmißbildungen durch Persistenz embryonaler Bindegewebsstadien (66).
Im Gegensatz zu den Hirntumoren werden die Hämangiome nicht zu den echten Geschwülsten gerechnet (66). Sie sollen deshalb getrennt diskutiert werden:

6.1. Hämangiome

Das Antigen B40 ist bei allen 7 Hämangiompatienten (d. h. bei 100%) vorhanden, während es in der gesunden Bevölkerung bei nur 13,5% der Menschen auftritt (vgl. Anhang Tab. 15r). Hieraus ergibt sich trotz der geringen Patientenzahl (n=7) ein Wert für X^2 von 36.10 bei einem Signifikanzniveau $p<0.0000001$ bzw. $P_{korr}<0.0000038$. Das relative Risiko (RR) als Maß für die Stärke der Assoziation ist nicht definiert, da c - die Zahl der Patienten, die das zu untersuchende Antigen B40 nicht besitzen- gleich Null wird. Bei Auftreten einer Null im Nenner des Bruches $RR= \frac{ad}{bc}$ ist das Ergebnis

dieses Bruches aber nicht mehr definiert. Setzt man jedoch statt c=o den nächst größeren Wert c_1=1 in den Quotienten ein, so ergibt sich ein relatives Risiko von RR=44.85. Da aber c=o kleiner als c_1=1 ist, muß das relative Risiko, das hier tatsächlich vorliegt, größer als 44.85 sein, da c im Nenner des Bruches steht.

Diese Ergebnisse deuten auf eine extrem starke Assoziation zwischen dem Antigen B40 und den Hämangiomen hin, es bleibt aber zu berücksichtigen, daß die Zahl der untersuchten Patienten mit n=7 sehr klein war, da intracerebrale Hämangiome sehr selten sind: Nur 0.5-7.0% aller raumfordernden Prozesse im ZNS sind Hämangiome (66). Ein Fehler 1. Art (zufälliges Zustandekommen einer Signifikanz) ist deshalb trotz Korrektur des p-Wertes nicht ganz auszuschließen.

Zusätzlich fand sich noch eine signifikante Assoziation zu HLA-A25, die bei Korrektur des p-Wertes aber nicht erhalten blieb. (vgl. Tab. 15r). Die Untersuchung größerer Patientenkollektive wäre wegen der starken Assoziation bei dieser geringen Patientenzahl von großem Interesse.

Hierbei bietet sich eine gemeinsame Untersuchung aller Hämangiome, d. h. nicht nur der hier erwähnten intrakraniellen Hämangiome, sondern auch aller Hämangiompatienten aus der Haut- und Inneren Klinik an. Auf diese Art und Weise erhielte man eine große Patientenzahl, so daß eine Untersuchung der Hämangiome allgemein, der kavernösen und kapillären Hämangiome, der Hämangiome verschiedener Lokalisation, usw. ermöglicht würde. Falls diese Untersuchung die hier gefundene starke Assoziation bestätigen sollte, könnte man in Zukunft disponierte Individuen früher erkennen und so eine frühzeitige Therapie ermöglichen, oder auch durch Familientypisierungen den Erbgang dieser angeborenen Gefäßmißbildung aufdecken. Vor solch eingreifenden Konsequenzen sollten aber auf jeden Fall die oben erwähnten Studien an größerer Patientenkollektiven stehen. Außerdem verlangt auch die durch die Kenntnis einer Krankheitsdisposition hervorgerufene psychische Belastung genaueste Berücksichtigung.

6.2. Hirntumoren

Im Gegensatz zu den benignen Erkrankungen, zu denen auch das oben erwähnte Hämangiom gehört (36), finden sich bei den malignen Erkrankungen meist nur schwache Assoziationen (vgl. S. 20). Auch bei den Hirntumoren finden sich nur schwache Assoziationen, so bleibt z. B. die Signifikanz des p-Wertes nach Korrektur mit der Zahl der untersuchten Antigene in keinem Fall erhalten (vgl. Tab. 15a-p).

Durch Analyse der möglichen Ursachen für die schwache Assoziation (vgl. S. 20ff.) und Berücksichtigung der daraus resultierenden Forderungen nach Unterteilung der Hirntumoren

- nach ihrer Herkunft (neuroektodermal, mesodermal, epithelial)
- nach der Histologie (Astrozytom, Oligodendrogliom, ...)
- nach dem Grad der Malignität
- nach dem Auftreten von Rezidiven
- nach dem Alter der Patienten, da Hirntumoren eine starke Altersabhängigkeit aufweisen (vgl.S.92 ff)

ließen sich jedoch zusätzlich zu einigen nicht signifikanten Antigenfrequenzänderungen vier

bei unkorrigiertem p-Wert signifikante Zusammenhänge aufdecken:

So ist die Frequenz des Antigens AW24 bei den Hirntumoren allgemein, d. h. bei allen Hirntumoren neuroektodermalen-, mesodermalen- und epithelialen Ursprungs (vgl. S. 75 Tab. 9), signifikant erhöht. Ein Zusammenhang zu anderen Antigenfrequenzänderungen bei den Hirntumoren allgemein ergibt sich über das Kopplungsungleichgewicht zwischen den Antigenen AW24 und B15, B15 und A2 und A2 und B5, drei Antigenen mit erhöhter Phänotypfrequenz bei den Hirntumoren allgemein.
Ein Kopplungsungleichgewicht liegt immer dann vor, wenn ein Allel auf dem einen Locus (z.B. Locus A) des gleichen Haplotyps häufiger oder seltener zusammen mit einem oder mehreren Allelen des anderen Locus (z. B. Locus B) auftritt als mit allen übrigen Allelen dieses Locus (Locus B)(129).

Tabelle 14

Kopplungsungleichgewicht

Gruppe	Antigen	X^2		Normalfrequenz Patienten-frequenz	signifikant (1) häufige/seltene Kopplung
Hirntumoren total	A2 ↑	3.54	1)	53.2%- 63.6%	A2—B5 häufig
	AW24 ↑	5.23 sig.		17.4%- 26.3%	AW24—B15 häufig
	B5 ↑			12.3%- 15.2%	
	B15 ↑			15.3%- 19.2%	
Hirntumoren epithelialer Herkunft	BW22 ↑	6.03 sig.		4.2%- 21.4%	BW22-AW32 häufig
	AW32			6.5%- 7.1%	
Oligodendro-gliom	B15 ↑	3.76		15.3%- 44.4%	B15-A2 häufig
	A2 ↑			53.2%- 66.7%	
Hämangiom	B40 ↑	36.1 sig.		13.5%-100.0%	B40—A1 selten
	A1 ↓			28.8%- 14.0%	—A28 häufig
	A28 ↑			8.5%- 28.0%	
	A25 ↑	4.18 sig.		4.7%- 28.0%	A25-B18 häufig
	B18 ↑			8.3%- 14.0%	
Hirntumoren Grad III-IV	B14 ↑	3.52		5.5%- 16.6%	B14-A33 häufig
	AW33 ↑			2.2%- 4.1%	

Das Kopplungsungleichgewicht zwischen den oben erwähnten Antigenen ist für die Auswertung der Ergebnisse insofern von Bedeutung,

1) sig. bedeutet signifikant

als sich Änderungen in der Antigenfrequenz u. U. nicht nur primär, d. h. durch eine Beziehung des Antigens zu der untersuchten Krankheit, sondern auch sekundär, d. h. in diesem Falle durch das Kopplungsungleichgewicht mit einem anderen Antigen, welches primär erhöht ist, ergeben kann. So könnte z. B. die Erniedrigung von A1 und die Erhöhung von A28 bei Hämangiomen sekundär durch die bei A1 signifikant seltene, bei A28 signifikant häufige Kopplung mit dem primär stark signifikant erhöhten Antigen B40 zustande kommen. Hierbei beruht die Vermutung, daß das Antigen des B-Locus das primär erhöhte Antigen ist, auf zwei Feststellungen:

1. Das Antigen B40 ist das stärker erhöhte Antigen.
2. Die stärksten Assoziationen zu Krankheiten fanden sich bisher auf dem B- und dem D-Locus (69).

Eine Entscheidung, welches der Antigene das primär erhöhte war, ist mit diesen Methoden allerdings nicht möglich. Ebensowenig kann man ausschließen, daß die Erhöhung der beiden gekoppelten Antigene bei jedem Antigen primär

zustande kam. Trotzdem sollte man aber die Möglichkeit der sekundären Antigenfrequenzänderung durch Kopplung nicht außer acht lassen.

Ebenso wie eine Antigenfrequenzänderung von B40 bei Hämangiomen sekundär eine Änderung der Frequenz der Antigene A1 und A28 hervorrufen kann, kann auch die oben beschriebene Antigenfrequenzänderung des Antigens AW24 sekundäre Folge einer primären Antigenfrequenzsteigerung des Antigens B15 sein, welches zugleich über ein weiteres Kopplungsungleichgewicht die Phänotypfrequenz von A2 erhöht.

Die Frequenzerhöhung von A2 liegt mit einem Wert für X^2=3.54 nur knapp unterhalb der Signifikanzgrenze. X^2 steigt von den Astrozytomen (X^2=1.39; vgl. Tab. 15 ff.-Anhang), über die Gliome (X^2=2.14; vgl. Tab. 15e), über die neuroektodermalen Tumoren (X^2=2.72; vgl. Tab. 15b) bis hin zu den Hirntumoren allgemein (X^2=3.54; vgl. Tab. 15a) kontinuierlich an, was auf einen allgemeinen Zusammenhang zu allen Hirntumoren hinweist.

Die Assoziation zwischen A2 und Hirntumoren zeigt eine Parallele zu der schon für die Leukämie und das Antigen A2 dargestellten Problematik (vgl. S. 29 ff.):
Mit einer Normalfrequenz von 53.2% ist HLA-A2 das häufigste der hier untersuchten Antigene. Die Normalfrequenz eines Antigens steigt an, wenn dieses Antigen einen Selektionsvorteil bietet, d. h. wenn Personen, die das Antigen besitzen, eine größere Oberlebenschance unter den derzeitigen Bedingungen haben als Personen, die das Antigen nicht besitzen. Häufige Antigene bieten also einen Selektionsvorteil (133). Dies scheint der Assoziation mit Hirntumoren zu widersprechen, da dies eine höhere Empfänglichkeit der A2 positiven Menschen für Hirntumoren bedeuten würde.

Hier zeigt sich die Parallele zur Leukämie: Auch bei Leukämie ist das gleiche häufige Antigen A2, das einen Selektionsvorteil bieten soll, mit einer malignen Erkrankung assoziiert. Bei Leukämie zeigten prospektive Studien an Langzeitüberlebenden (vgl.Rogentine (113), Dausset (34); Seite 32), d. h. Patienten, die

den Krankheitsbeginn um über 1500 Tage überlebt hatten, eine signifikante Erhöhung der Antigenfrequenz von A2. Hieraus folgert Rogentine (113):

Bestimmte HLA-Antigene (z. B. A2) erhöhen nicht, wie erst angenommen, die Empfänglichkeit, sondern im Gegenteil die Resistenz gegen bestimmte Krankheiten (vgl. S. 31). Eine erhöhte Resistenz gegen Leukämie bietet den A2 positiven Personen auch einen Selektionsvorteil, so daß der Widerspruch gelöst ist. Diese prospektiven Untersuchungen könnten bei Hirntumorpatienten möglicherweise ein ähnliches Ergebnis liefern wie bei der Leukämie, d. h. A2 positive Personen besäßen eine größere Resistenz gegen Hirntumoren.

Das Ergebnis dieser Arbeit: 'Die Frequenz des Antigens A2 ist erhöht bei Hirntumorpatienten' käme in diesem Fall nicht durch die erhöhte Empfänglichkeit A2 positiver Personen für Hirntumoren, sondern durch eine überproportionale Erfassung von überlebenden Patienten mit Hirntumor zustande. Dieser Fall ist durchaus

denkbar, da A2 besonders bei häufig rezidivierenden Tumoren wie bei den Astrozytomen erhöht war. In dieser Studie hatten sich bei 5 von 17 Astrozytompatienten ein oder mehrere Tumorrezidive entwickelt. Hierbei wurden in dieser Untersuchung 1978-1980 auch die Astrozytompatienten erfaßt, deren Primärtumor schon länger zurücklag, und die jetzt wegen eines Rezidivs zur Behandlung kamen. Bei dieser Patientengruppe handelt es sich um Langzeitüberlebende: Langzeitüberlebende wurden überproportional erfaßt. Die Erhöhung der Antigenfrequenz von A2 bei dieser überproportionalen Erfassung von Langzeitüberlebenden und der Selektionsvorteile des häufigen Antigens A2, beides liefert, im Gegensatz zu dem bisher angenommenen Zusammenhang zwischen HLA-Antigenen und der Empfänglichkeit für bestimmte Krankheiten, Hinweise auf eine mögliche Bedeutung des Antigens A2 für die Resistenz gegen Hirntumoren. Betrachtet man zusätzlich die Parallele zur Leukämie und die Erhöhung der A2 Antigenfrequenz beim Nasopharyngealkarzinom (vgl. S. 25 Tab. 2), so erhält man eine Häufung von Assoziationen maligner Erkrankungen

mit A2. An dieser Stelle muß offengelassen werden, ob der Zusammenhang zwischen dem Antigen A2 und den Hirntumoren, der Leukämie und dem Nasopharyngealkarzinom Allgemeingültigkeit für die malignen Erkrankungen hat, ähnlich wie es bei B27 und den rheumatischen Erkrankungen (vgl. S. 12) und B8 und Immunerkrankungen (vgl. S. 10 ff.) der Fall ist, und nur wegen der für maligne Erkrankungen typischen schwachen Assoziation so schwer aufzudecken ist.

Eine prospektive Studie, die die Antigenhäufigkeiten bei Langzeitüberlebenden mit Hirntumor insbesondere auf einen Zusammenhang mit dem Antigen A2 hin untersucht, könnte zusätzlich zur Klärung der Frage nach der Bedeutung der HLA-Antigene für die Empfänglichkeit und/oder Resistenz gegenüber Krankheiten zur Lösung der oben geschilderten Problematik beitragen.

De Moerloose (90) fand in seiner Untersuchung über das Thema ´HLA and Glioma ` als einzige Phänotypfrequenzveränderung der Loci A und B eine nur bei unkorrigiertem p-Wert signifikante Frequenzerhöhung des Antigens BW35 (vgl.S.35).

Dieses Ergebnis konnte nicht bestätigt werden: Das Antigen BW35 kommt nur bei 13.7% der hier untersuchten 51 Gliompatienten vor, während die Normalfrequenz 19.5% beträgt (vgl.Tab. 15e). Die Frequenz von BW35 ist also im Gegensatz zu dem von De Moerloose gefundenen Ergebnis erniedrigt. Eine Signifikanz liegt nicht vor. Hingegen ist die Frequenz des Antigens BW44, welches bei de Moerloose keine signifikante Änderung zeigt (90), bei den Düsseldorfer Gliompatienten signifikant (X^2=3.86, p=0.049) erniedrigt (vgl. Tab. 15e). Nach Korrektur des p-Wertes bleibt die Signifikanz nicht mehr erhalten (p_{korr}=1.86).

Diese diskrepanten Ergebnisse könnten u. U. auf den unterschiedlichen Anteil der einzelnen Tumorarten wie Astrozytome, Oligodendrogliome, Glioblastome, usw. an der Gruppe der Gliome zurückzuführen sein. So ist in dieser Untersuchung z. B. der Anteil der Astrozytompatienten (n=17) an der Gruppe der Gliompatienten (n=51) mit 33% im Vergleich zu einem durchschnittlichen Anteil der Astrozytome an den Gliomen von 25-30% (66) leicht erhöht. Da auch bei den Astrozytomen eine Frequenzerniedrigung des

Antigens BW44 vorliegt, könnte es sich bei dem signifikanten Ergebnis um eine Auswirkung des erhöhten Astrozytomanteils in dem Düsseldorfer Patientenkollektiv handeln. An diesem Beispiel wird deutlich, wie wichtig es ist, die untersuchte Tumorgruppe ´Gliom ¨auch nach den in ihr enthaltenen Tumorarten wie Astrozytom, Oligodendrogliom, usw. aufzugliedern, um eine Grundlage für den Vergleich mit anderen Arbeiten zu schaffen. Die Diskrepanz der Ergebnisse beider Untersuchungen zeigt, daß insbesondere Studien über große Krankheitsgruppen, wie z. B. die Hirntumoren, durch erneute Studien an größeren Patientenkollektiven (um ein höheres Signifikanzniveau zu erreichen), pro- und retrospektive Untersuchungen ergänzt werden sollten.

Eine weitere signifikante Assoziation existiert zwischen dem Antigen BW22 und den Hirntumoren epithelialen Ursprungs (vgl. Tab. 15d). Zu den Tumoren dieser Herkunft zählen 3 Kraniopharyngeome und 11 Hypophysenadenome. Auch schon bei den Hypophysenadenomen zeigte sich eine leichte Erhöhung der Antigenfrequenz von BW22. Eine

signifikante Steigerung der Antigenhäufigkeit findet sich auch für das Antigen B5 bei den Glioblastomen (vgl. Tab. 15h). Jedoch bleibt bei keiner der für Hirntumoren gefundenen Assoziationen die Signifikanz nach Korrektur des p-Wertes erhalten. Diese schwachen Assoziationen sind charakteristisch für alle malignen Erkrankungen (vgl. S. 20). Die Ursachen für diese geringe Signifikanz und einige Wege, um diese Ursachen zu beheben, wurden bereits auf Seite 20-24 besprochen. Sie wurden soweit wie möglich bei der Auswertung berücksichtigt. Eine Erklärung dafür, daß die Assoziationen bei den Hirntumoren trotzdem relativ schwach bleiben, ist die Tatsache, daß die Kollektive zu klein sind. Die notwendige Unterteilung nach histologischen, entwicklungsgeschichtlichen u. a. Gesichtspunkten, die einerseits neue Zusammenhänge erkennen läßt (vgl. S 100 ff), verkleinert andererseits das jeweilige Patientenkollektiv. Folglich sind größere pro- und retrospektive Studien erforderlich, wie auch schon im Zusammenhang mit den Assoziationen zwischen A2 und Hirntumoren allgemein und BW44 und Gliomen erläutert wurde (S. 108 ff.).

Die Problematik bei der Erstellung größerer Patientenkollektive liegt im Vergleich zu der Untersuchung über das ABO-System und Hirntumoren (17) darin, daß die bisher entwickelten Tests so aufwendig sind, daß eine routinemäßige HLA-Typisierung nicht durchführbar ist. Deshalb stehen jeweils nur die Daten der Patienten zur Verfügung, die zur Zeit der Untersuchung persönlich erreichbar waren.

Dieses Problem der zu kleinen Kollektive betrifft ganz besonders die Assoziationen, die mit einer Erniedrigung der Antigenfrequenz einhergehen. Man erhält bei einem erniedrigten relativen Risiko, d. h. einem RR<1, das von einer erniedrigten Antigenfrequenz begleitet wird, viel schwerer ein signifikantes Ergebnis als bei einem erhöhten relativen Risiko (133). Die einzige Möglichkeit, in diesem Fall das Signifikanzniveau zu verbessern, besteht in der Vergrößerung des Patientenkollektivs (133). Ein Beispiel hierzu liefern das Antigen B8 und die Rezidive:

Die Antigenfrequenz von B8 ist bei Tumorrezidiven erniedrigt. Ein Signifikanznachweis

ist nicht möglich (X^2=2.30), da das Patienten kollektiv zum Nachweis einer Antigenfrequenzerniedrigung mit 31 Patienten mit einem Tumorrezidiv zu klein ist (s. o.). Trotzdem soll dieser Fall hier wegen einiger Parallelen zu anderen Erkrankungen und seiner Bedeutung für die Diskussion der Rolle des HLA-Systems bei der Immunantwort diskutiert werden. Es bleibt aber der Vorbehalt, daß allen weiteren Hypothesen und Untersuchungen erst der Signifikanznachweis an einem größeren Patientenkollektiv vorausgehen muß.

Das Antigen HLA-B8 gehört zusammen mit BW27 zu den beiden bis heute bekannten Antigenen, die auf Grund ihrer Assoziation zu verschiedenen Erkrankungen ermöglicht haben, diese einzelnen Krankheiten zu einer Krankheitsgruppe zusammenzufassen, für die eine gemeinsame Pathogenese vermutet wird (134). Wie schon auf Seite 11-13 an Hand einzelner Krankheitsbeispiele, wie Zoeliakie, autoimmune chronisch aktive Hepatitis, erläutert wird, handelt es sich bei dieser Gruppe um Autoimmunerkrankungen, bzw. Erkrankungen, für die ein immunologischer Mechanismus noch diskutiert wird.

In diesem Sinne bezeichnet Brewerton (22) das Antigen B8 als ´genetische Markierung einer erhöhten Immunantwort `

Wie das bei dieser Untersuchung gefundene Ergebnis ´HLA-B8 ist erniedrigt bei Hirntumorrezidiven `zeigt (vgl. Tab. 15m), beschränkt sich die immunologische Interaktion von B8 aber nicht auf die Autoimmunkrankheiten, sondern ist auch für die malignen Krankheiten von großer Bedeutung. So entdeckten 1971 Falk und Osoba (44) eine Erhöhung der Antigenfrequenz von B8 bei Langzeitüberlebenden mit M. Hodgkin, und erst kürzlich fand Kuntz eine Assoziation zwischen B8 und der postoperativen Oberlebenszeit beim Hypernephrom (80, 81). Die Erhöhung von B8 bei Langzeitüberlebenden mit M. Hodgkin bestätigt vollständig Brewertons Definition des Antigens B8 als ´genetische Markierung einer erhöhten Immunantwort ` (22). Brooks (23) geht mit seiner Vermutung noch weiter: Die immunologische Aktivität, die assoziiert ist mit der malignen Erkrankung, ist der Ausdehnung der Erkrankung genau entgegengesetzt; Patienten mit einem ausgedehnten malignen Tumor haben eine schlechtere

Immunabwehr als solche mit einer lokalisierten Geschwulst. Die Langzeitüberlebenden mit M. Hodgkin haben hiernach eine bessere Immunabwehr, deren für uns nachweisbares Kennzeichen das Antigen B8 ist. Die Abhängigkeit des Tumorwachstums von der Immunlage wird auch aus der ansteigenden Tumorfrequenz bei Immunsuppression und Immunmangelkrankheiten deutlich (48).

Die Erniedrigung der Antigenfrequenz von HLA-B8 bei Hirntumorrezidiven (Tab. 15m) ließe sich dann folgendermaßen erklären:
Das Antigen B8 als Markierung einer erhöhten Immunantwort (22) ist in seiner Frequenz erniedrigt, die Immunantwort ist geschwächt.
Das geschwächte Immunsystem kann den Tumor, entsprechend der erhöhten Tumorfrequenz bei Immunsuppression (48), nicht ausreichend bekämpfen, der Tumor tritt erneut auf- er rezidiviert.

Einen Beleg hierfür lieferte Brooks (23), indem er zeigte, das Hirntumorpatienten eine schlechtere zelluläre Antwort auf mitoseauslösende Produkte und eine herabgesetzte Hautreaktion

auf gewöhnliche Antigene haben, alles Fakten, die für eine geschwächte Immunlage, genauer sogar für eine generell geschwächte zelluläre Abwehr sprechen. Für die Verminderung der zellulären Immunität sprechen auch Albrights (4) histologischen Untersuchungen von Rattengehirnen mit intracerebralem Gliosarkom, bei denen kein Lymphozyteninfiltrat um oder in dem Tumor zu finden war. Albright nimmt einen bisher unbekannten, von der humoralen und zellulären Abwehr verschiedenen immunologischen Mechanismus an, um die Tumorregression bei fehlendem Lymphozyteninfiltrat zu erklären.

Für einige der Krankheiten mit einer Immunkomponente, wie juveniler Diabetes, Thyreotoxikose und M. Addison, die auf einer der Erhöhung der Antigenfrequenz von B8 entsprechenden zu starken Immunantwort beruhen, fand man noch stärkere Assoziationen zu dem Antigen DW3 als zu dem Antigen B8 (134). Eine Untersuchung der Hirntumorrezidive nach der Frequenz des Antigens DW3 könnte möglicherweise in Analogie zu dem Verhalten von B8 ähnliche Ergebnisse bringen. Wegen der gerin-

gen Zahl der Hirntumorpatienten mit Rezidiv und der Frage nach der Allgemeingültigkeit einer derartigen Assoziation auch für Rezidive anderer Tumoren wäre eine Ausdehnung einer solchen Untersuchung auf andere Tumorrezidive wünschenswert.

6.3. Hypothesen zum Mechanismus der Assoziation

Der oben diskutierte Zusammenhang zwischen dem HLA-Antigen B8, dem Antigen DW3 und der Immunantwort könnte einen neuen Beleg für die Existenz der Ir (immune response) Gene beim Menschen liefern (vgl. S. 69). Hierbei ergibt sich aus der Assoziation zwischen dem D-Antigen und Abweichungen im Immunsystem eine neue Parallele (vgl. auch S. 69) zum Immunsystem der Mäuse, bei denen ein Zusammenhang zwischen den MLC-Antigenen und den Ir-Genen bereits bewiesen ist (134).

Die Ir-Gene bilden die Grundlage für die wichtigste der vielen Erklärungsmöglichkeiten für die Existenz des Zusammenhangs zwischen den HLA-Antigenen und den Krankheiten, wie z. B. die ´molecular mimicry´-, die Rezeptor-, die Komplement- und viele andere Hypothesen, von denen hier nur diejenige mit direktem Zusammenhang zu den hier gewonnenen Ergebnissen diskutiert werden soll:
Die Ir-Hypothese besagt, daß das HLA-System Ir-Determinanten erhält, so daß die Assozia-

tionen zwischen den HLA-Antigenen und den Krankheiten nur sekundäre sind, die sich auf Grund eines Kopplungsungleichgewichts zwischen den Ir- und den HLA-Determinanten ergeben, während die Krankheiten primär mit den Ir-Genen assoziiert sind (129). Hierbei besteht die Aufgabe der Ir-Gene darin, bei Eindringen eines Antigens (wie z. B. eines Krankheitserregers) die zelluläre und humorale Immunantwort zu sichern (129). Wie in dieser Untersuchung gezeigt wird, ist das Antigen B8 bei Rezidiven von Hirntumoren erniedrigt (vgl. Tab. 15m). Hieraus ergibt sich, wie auf Seite 115 diskutiert, der Zusammenhang:

´B8 Erniedrigung- Immunschwäche- Tumorrezidiv `,

der in umgekehrter Folge:

´B8 Erhöhung- zu starkes Immunsystem- Autoimmunerkrankung`

schon längst durch viele Untersuchungen belegt wurde, und von Svejgaard (129) als ein weiterer Hinweis auf die Existenz der Ir-Gene gewertet wird. In Analogie hierzu liegt bei der Erniedrigung der Antigenfrequenz von B8 bei Rezidiven ebenfalls ein Hinweis auf die Existenz der Ir-Gene vor.

Die Ir-Hypothese beinhaltet auch einen Mechanismus, der die Erhöhung der A2 Antigenfrequenz bei resistenten Personen (Langzeitüberlebenden) gegen Leukämie- und vielleicht auch gegen Hirntumoren- erklärt:
HLA-A2 ist gekoppelt mit einem Ir-Gen, das für die Immunantwort auf tumorassoziierte Antigene verantwortlich ist. Die Mäuse besitzen- entsprechend dem HLA-A2 gekoppelten Ir-Gen- das Rgv-1 Gen, das mit dem MHS gekoppelt ist und eine Resistenz z. B. gegen Gross-Virus induzierte Leukämie und andere Tumoren bewirkt (113).

Sollte die Ir-Hypothese nicht zutreffen, so bestünde außer den oben genannten Mechanismen des molecular mimicry usw. auch noch die Möglichkeit, daß das HLA-System primär mit Krankheit assoziiert ist, wogegen aber die Existenz der Ir-Gene bei Mäusen (s. o.) spricht. Möglich ist auch die Existenz unterschiedlicher Mechanismen für verschiedene Krankheiten (129).

6.4. Ätiologie der Hirntumoren

Einen starken Hinweis auf eine erbliche Komponente bei der Entstehung der Hirntumoren liefert schon die Sammelstatistik über Zwillings- und Familienfälle von Hirntumoren (vgl.S.39-61). Selbst unter Berücksichtigung der Tatsache, daß es sich hierbei um die in der Literatur greifbaren Daten von mehreren Jahrzehnten handelt, und daß nicht gewährleistet ist, daß auch alle Fälle von Zwillingen, von denen nur einer an einem Hirntumor erkrankte, aufgeführt wurden, da hier der nötige Anreiz zur Veröffentlichung fehlte, wird ein reiner Zufallsbefund unwahrscheinlich, wenngleich er sich nicht ausschließen läßt (vgl. S. 65).

Einen Beleg für die Existenz eines genetischen Faktors liefern die multiplen Fälle innerhalb einzelner Familien, die starke Konkordanz bei 10 eineiigen Zwillingen und die zugleich schwache Konkordanz bei zweieiigen Zwillingen, welche ja nicht genetisch identisch sind. Die gleichzeitige Diskordanz bei 11 anderen eineiigen Zwillingen ließe sich durch die Existenz von

´susceptibility genes ` (3) erklären, die zur Krankheitsmanifestation zusätzlich einen Umweltfaktor benötigen (vgl. S. 64).

Diese multifaktorielle Hirntumorgenese läßt sich auch durch die Ergebnisse dieser Studie bestätigen:
Der Zusammenhang zwischen dem HLA-Antigen AW24 und den Hirntumoren allgemein, BW22 und den Hirntumoren epithelialen Ursprungs, BW44 und den Gliomen und B5 und den Glioblastomen, also zwischen einer erblichen Substanz ´HLA ` und den Hirntumoren, spricht für den Einfluß eines genetischen Faktors bei der Entstehung von Hirntumoren. Hierfür spricht auch die Kombination mit Erbkrankheiten (144).

Die genetische Komponente wird zusätzlich durch Albrights Experimente an Ratten mit intracerebralen Gliosarkomen bestätigt (4), der, ähnlich wie der Zusammenhang zwischen dem Antigen B8 und den Hirntumorrezidiven (Tab.15m), eine Korrelation zwischen dem Tumorwachstum und dem HLA-System fand (4). Er folgerte daraus, daß das Tumorwachstum unter genetischer

Kontrolle ist. An Hand von Kreuzungen zeigte er, daß bei Ratten die Empfänglichkeit für Gliosarkome dominant und an das MHS gekoppelt ist (4). Für die Abstoßung des Tumors könnten nicht nur die Histocompatibility Antigene (H-Antigene) des Tumors, sondern auch tumorassoziierte Antigene verantwortlich sein (4). Wenn die H-Antigene bei Stämmen, die mit dem Tumor histocompatibel sind, nicht wirken können (4), bestünde dann immer noch eine Antigenwirkung durch die tumorassoziierten Antigene. Dies gäbe zugleich eine Erklärung dafür, weshalb sich bei der alleinigen Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den HLA-Antigenen und den Hirntumoren nur ein niedriges Signifikanzniveau erreichen läßt.

Zusätzlich können die schwachen Assoziationen bei Hirntumorpatienten auf das Wirken einiger weiterer endogener und auch exogener Faktoren zurückgeführt werden. Als endogene Faktoren gelten die Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Hirntumoren, die sich auch in der Studie zeigten (vgl. Kap. 5.2. und 5.3.).

Der Einfluß exogener Faktoren auf die Entstehung von Hirntumoren wird gegensätzlich bewertet. So konnte Choi 1970 (26) bei 126 Patienten mit ZNS-Tumoren im Vergleich zu einer Kontrollgruppe keine signifikant erhöhte Traumahäufigkeit feststellen, während Preston-Martin 1980 (110) eine signifikante Abhängigkeit (p=0.01) der Hirntumorgenese von Schädeltraumen beschreibt. Zülch vertritt auf Grund reichhaltiger Literaturstudien die Ansicht, daß man nur für wenige Geschwülste eine traumatische Entstehung anerkennen kann (147). Das Trauma könnte aber klinische Erscheinungen vorzeitig auslösen und so das klinische Bild ´verschlimmern ` (147).

Die hirntumorerzeugende Wirkung eines anderen exogenen Faktors, des Methylcholanthrens, wurde tierexperimentell nachgewiesen (144). Nach Implantation dieses toxischen Stoffes in das Hirngewebe von Mäusen und Hunden entstanden Hirntumoren, wobei die histologische Struktur des Tumors von dem Ort der Implantation bestimmt wurde (144).

Insgesamt erscheint eine Kombination von endo-

genen und exogenen Faktoren, z. B. im Sinne einer erblichen Disposition, die einen Umweltfaktor zur Manifestation benötigt, wahrscheinlich (vgl. S. 64).

7. AUSBLICK

Die Studie über die Assoziation zwischen HLA und Erkrankungen liefert Hinweise auf die Ätiologie der untersuchten Hirntumoren (vgl.Kap.6.4.).

Bei hochsignifikanten Ergebnissen kann die HLA-Bestimmung mit zur Diagnostik herangezogen werden, wie es z. B. bei M. Bechterew der Fall ist. Hierbei sei aber auf die erheblichen Auswirkungen eines falsch positiven bzw. falsch negativen Ergebnisses, welches auch bei dem hohen Signifikanzniveau des M. Bechterew nicht ausgeschlossen werden kann, hingewiesen. Die Assoziation zwischen HLA-B40 und den Hämangiomen ist hochsignifikant (vgl. Tab. 15r). Da das Patientenkontingent aber sehr klein ist (n=7), muß vor jeder weiteren Konsequenz diagnostischer oder therapeutischer Art eine größere Untersuchung stehen. Diese Untersuchung kann dann ermöglichen, disponierte Individuen früher zu erkennen und frühzeitig zu therapieren.

Die Erniedrigung der Antigenfrequenz von B8 bei Rezidiven könnte von therapeutischem Nutzen sein, da sie einen Anhalt dafür gibt, daß Tumoren vom Körper bei einer starken Immun-

abwehr (B8 positive Patienten) am Rezidivieren gehindert werden könnten.

Im Zusammenhang mit der Frequenzerhöhung des Antigens A2 bei Hirntumoren allgemein (vgl.Tab.15a) kann eine prospektive Studie an Langzeitüberlebenden die Frage nach der Bedeutung des HLA-Systems für die Empfänglichkeit und/oder Resistenz gegenüber dieser Krankheit klären und somit zur allgemeinen Lösung dieses Problems beitragen.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Die HLA-Antigene von 99 Patienten mit Hirntumoren und 12 Patienten mit intrakraniellen Gefäßmißbildungen wurden bestimmt. Die Phänotypfrequenzen wurden mit 1000 gesunden Kontrollen verglichen.

Erhöhte Antigenfrequenzen ergaben sich bei der Gesamtheit aller 99 Hirntumoren für das Antigen AW24, bei den Hirntumoren epithelialer Herkunft für HLA-BW22 und bei den Glioblastomen für HLA-B5. Die Frequenz von BW44 war bei den Gliomen erniedrigt. Nach Korrektur der p-Werte mit der Zahl der getesteten Antigene blieben die Ergebnisse jedoch nicht länger signifikant.

Bei den intrakraniellen Gefäßmißbildungen zeigten die Hämangiome eine Änderung der Antigenfrequenzen der Antigene B40 und A25. Während die Signifikanz der Frequenzerhöhung von A25 nach Korrektur des p-Wertes nicht erhalten blieb, zeigte das Antigen B40 auch nach Korrektur des p-Wertes eine hochsignifikante Frequenzerhöhung.

ANHANG

Tabelle 15a-r

HLA-Antigene und Hirntumoren

15a Hirntumoren allgemein
(neuroektodermal, mesodermal, epithelial)

15b Hirntumoren neuroektodermaler Herkunft
(Astrozytom, Oligodendrogliom, Glioblastom, Neurinom, Neurofibrom, Medulloblastom, Ependymom, Mischtumoren)

15c Hirntumoren mesodermaler Herkunft
(Meningeom, Hippel-Lindau-Tumor)

15d Hirntumoren epithelialer Herkunft
(Hypophysenadenom, Kraniopharyngeom)

15e Gliome allgemein
(Oligodendrogliom, Glioblastom, Astrozytom, Mischtumoren, Ependymom)

15f Astrozytome

15g Oligodendrogliome

15h Glioblastome

15i Mischtumoren (Oligodendro- und Astrozytomanteil; weder in 15f noch in 15g enthalten)

15j Neurinome

15k Meningeome

Tabelle 15

HLA-Antigene und Hirntumoren

151 Hypophysenadenome

15m Rezidive

15n Hirntumoren bei Patienten zwischen 50-60 Jahren

15p Hirntumoren Grad III-IV

15q Aneurysmen

15r Hämangiome

Kontrollgruppe: n=1000

Blutspender der Universität Düsseldorf

Stand: 31.12.1980

Tab. 15a

HLA-Antigene und Hirntumoren

Hirntumoren allgemein (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=99
Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	28	28.3	288	28.8				
A2	63	63.6	532	53.2	3.543	n.s.		
A3	23	23.2	293	29.3				
A9	21	21.2	198	19.8				
AW23	2	2	24	2.4				
AW24	26	26.3	174	17.4	5.233	0.022	0.84	1.78
A10	8	8.1	102	10.2				
A25	2	2	47	4.7				
A26	5	5.1	55	5.5				
A11	12	12.1	107	10.7				
A28	7	7.1	85	8.5				
A29	4	4	50	5.0				
AW30/31	7	7.1	84	8.4				
AW32	8	8.1	65	6.5				
AW33	3	3	22	2.2				

Hirntumoren allgemein:
Hirntumoren neuroektodermaler, mesodermaler oder epithelialer Herkunft

Tab. 15a (Fortsetzung)
HLA-Antigene und Hirntumoren

Hirntumoren allgemein (Phänotypfrequenz)

Patienten : n=99
Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten n=	Patienten %	Kontrollen n=	Kontrollen %	X^2	p	p_{korr}	RR
B5	15	15.2	123	12.3				
B7	24	24.2	226	22.6				
B8	20	20.2	229	22.9				
B12	24	24.2	246	24.6				
BW44	16	16.2	225	22.5				
BW45	1	1	21	2.1				
B13	2	2	75	7.5				
B14	6	6.1	55	5.5				
B15	19	19.2	153	15.3				
BW16	8	8.1	54	5.4				
BW38	5	5.1	37	3.7				
BW39	2	2	17	1.7				
B17	7	7.1	75	7.5				
B18	7	7.1	83	8.3				
BW21	6	6.1	45	4.5				
BW49	3	3	23	2.3				
BW50	3	3	22	2.2				
BW22	6	6.1	42	4.2				
B27	10	10.1	94	9.4				
BW35	15	15.2	195	19.5				
B37	2	2	18	1.8				
B40	11	11.1	135	13.5				
BW41	0	0	15	1.5				

Hirntumoren allgemein:
Hirntumoren neuroektodermaler, mesodermaler oder epithelialer Herkunft

Tab. 15b

HLA-Antigene und Hirntumoren

Hirntumoren neuroektodermaler Herkunft (Phänotypfrequenz)

Patienten : n=60
Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	P_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	19	31.7	288	28.8				
A2	39	65	532	53.2				
A3	11	18.3	293	29.3				
A9	14	23.3	198	19.8				
AW23	0	0	24	2.4				
AW24	11	18.3	174	17.4				
A10	3	5	102	10.2				
A25	0	0	47	4.7				
A26	3	5	55	5.5				
A11	8	13.3	107	10.7				
A28	2	3.3	85	8.5				
A29	4	6.7	50	5.0				
AW30/31	5	8.3	84	8.4				
AW32	5	8.3	65	6.5				
AW33	2	3.3	22	2.2				

Hirntumoren neuroektodermaler Herkunft:
Astrozytom, Oligodendrogliom, Glioblastom, Neurinom, Neurofibrom, Medulloblastom, Ependymom, Mischtumoren

Tab. 15b (Fortsetzung)
HLA-Antigene und Hirntumoren

Hirntumoren neuroektodermaler Herkunft (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=60
Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten n=	%	Kontrollen n=	%	X^2	p	P_{korr}	RR
B5	11	18.3	123	12.3				
B7	12	20	226	22.6				
B8	16	26.7	229	22.9				
B12	12	20	246	24.6				
BW44	7	11.7	225	22.5				
BW45	0	0	21	2.1				
B13	2	3.3	75	7.5				
B14	4	6.7	55	5.5				
B15	13	21.7	153	15.3				
BW16	5	8.3	54	5.4				
BW38	3	5	37	3.7				
BW39	1	1.7	17	1.7				
B17	5	8.3	75	7.5				
B18	5	8.3	83	8.3				
BW21	3	5	45	4.5				
BW49	2	3.3	23	2.3				
BW50	1	1.7	22	2.2				
BW22	2	3.3	42	4.2				
B27	5	8.3	94	9.4				
BW35	11	18.3	195	19.5				
B37	2	3.3	18	1.8				
B40	6	10	135	13.5				
BW41	0	0	15	1.5				

Hirntumoren neuroektodermaler Herkunft:
Astrozytom, Oligodendrogliom, Glioblastom, Neurinom, Neurofibrom, Medulloblastom, Ependymom, Mischtumoren

Tab. 15c

HLA-Antigene und Hirntumoren

Hirntumoren mesodermaler Herkunft (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=25

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	5	20	288	28.8				
A2	15	60	532	53.2				
A3	9	36	293	29.3				
A9	2	8	198	19.8				
AW23	1	4	24	2.4				
AW24	1	4	174	17.4				
A10	4	16	102	10.2				
A25	2	8	47	4.7				
A26	1	4	55	5.5				
A11	3	12	107	10.7				
A28	4	16	85	8.5				
A29	0	0	50	5.0				
AW30/31	2	8	84	8.4				
AW32	2	8	65	6.5				
AW33	0	0	22	2.2				

Hirntumoren mesodermaler Herkunft:
Meningeom, Hippel-Lindau-Tumor (Hämangioblastom)

Tab. 15c (Fortsetzung)
HLA-Antigene und Hirntumoren

Hirntumoren mesodermaler Herkunft (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=25
Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
B5	3	5	123	12.3				
B7	6	24	226	22.6				
B8	4	16	229	22.9				
B12	8	32	246	24.6				
BW44	5	20	225	22.5				
BW45	1	4	21	2.1				
B13	0	0	75	7.5				
B14	1	4	55	5.5				
B15	5	20	153	15.3				
BW16	3	12	54	5.4				
BW38	2	8	37	3.7				
BW39	1	4	17	1.7				
B17	1	4	75	7.5				
B18	2	8	83	8.3				
BW21	2	8	45	4.5				
BW49	1	4	23	2.3				
BW50	1	4	22	2.2				
BW22	1	4	42	4.2				
B27	4	16	94	9.4				
BW35	2	8	195	19.5				
B37	0	0	18	1.8				
B40	3	12	135	13.5				
BW41	0	0	15	1.5				

Hirntumoren mesodermaler Herkunft:
Meningeom, Hippel-Lindau-Tumor (Hämangioblastom)

Tab. 15d

HLA-Antigene und Hirntumoren

Hirntumoren epithelialer Herkunft (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=14

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	4	28.6	288	28.8				
A2	9	64.3	532	53.2				
A3	3	21.4	293	29.3				
A9	5	35.7	198	19.8				
AW23	1	7.1	24	2.4				
AW24	4	28.6	174	17.4				
A10	1	7.1	102	10.2				
A25	0	0	47	4.7				
A26	1	7.1	55	5.5				
A11	1	7.1	107	10.7				
A28	1	7.1	85	8.5				
A29	0	0	50	5.0				
AW30/31	0	0	84	8.4				
AW32	1	7.1	65	6.5				
AW33	1	7.1	22	2.2				

Hirntumoren epithelialer Herkunft:
Hypophysenadenom, Kraniopharyngeom

Tab. 15d (Fortsetzung)
HLA-Antigene und Hirntumoren

Hirntumoren epithelialer Herkunft (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=14
Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten n=	Patienten %	Kontrollen n=	Kontrollen %	X^2	p	p_{korr}	RR
B5	1	7.1	123	12.3				
B7	6	42.9	226	22.6				
B8	1	7.1	229	22.9				
B12	4	28.6	246	24.6				
BW44	4	28.6	225	22.5				
BW45	0	0	21	2.1				
B13	0	0	75	7.5				
B14	1	7.1	55	5.5				
B15	1	7.1	153	15.3				
BW16	0	0	54	5.4				
BW38	0	0	37	3.7				
BW39	0	0	17	1.7				
B17	1	7.1	75	7.5				
B18	0	0	83	8.3				
BW21	1	7.1	45	4.5				
BW49	0	0	23	2.3				
BW50	1	7.1	22	2.2				
BW22	3	21.4	42	4.2	6.028	0.014	0.53	6.22
B27	1	7.1	94	9.4				
BW35	2	14.3	195	19.5				
B37	0	0	18	1.8				
B40	2	14.3	135	13.5				
BW41	0	0	15	1.5				

Hirntumoren epithelialer Herkunft:
Hypophysenadenom, Kraniopharyngeom

Tab. 15e

HLA-Antigene und Hirntumoren

Gliome (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=51

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	13	25.5	288	28.8				
A2	33	64.7	532	53.2	2.142	n.s.		
A3	10	19.6	293	29.3				
A9	12	23.5	198	19.8				
AW23	0	0	24	2.4				
AW24	9	17.6	174	17.4				
A10	3	5.9	102	10.2				
A25	0	0	47	4.7				
A26	3	5.9	55	5.5				
A11	6	11.8	107	10.7				
A28	2	3.9	85	8.5				
A29	4	7.8	50	5.0				
AW30/31	4	7.8	84	8.4				
AW32	4	7.8	65	6.5				
AW33	2	3.9	22	2.2				

Gliome: -

Oligodendrogliom, Glioblastom, Astrozytom, Mischtumoren, Ependymom

Tab. 15e (Fortsetzung)
HLA-Antigene und Hirntumoren

Gliome (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=51
Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
B5	9	17.6	123	12.3				
B7	9	17.6	226	22.6				
B8	14	27.5	229	22.9				
B12	12	23.5	246	24.6				
BW44	5	9.8	225	22.5	3.863	0.049	1.86	0.37
BW45	0	0	21	2.1				
B13	0	0	75	7.5				
B14	4	7.8	55	5.5				
B15	13	25.5	153	15.3				
BW16	4	7.8	54	5.4				
BW38	3	5.9	37	3.7				
BW39	0	0	17	1.7				
B17	4	7.8	75	7.5				
B18	4	7.8	83	8.3				
BW21	3	5.9	45	4.5				
BW49	2	3.9	23	2.3				
BW50	1	2.0	22	2.2				
BW22	2	3.9	42	4.2				
B27	5	9.8	94	9.4				
BW35	7	13.7	195	19.5				
B37	1	2.0	18	1.8				
B40	5	9.8	135	13.5				
BW41	0	0	15	1.5				

Gliome:
Oligodendrogliom, Glioblastom, Astrozytom, Mischtumoren, Ependymom

Tab. 15f

HLA-Antigene und Hirntumoren

Astrozytome (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=17

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	P_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	4	23.5	288	28.8				
A2	12	70.6	532	53.2	1.393	n.s.		
A3	2	11.8	293	29.3				
A9	5	29.4	198	19.8				
AW23	0	0	24	2.4				
AW24	5	29.4	174	17.4				
A10	2	11.8	102	10.2				
A25	0	0	47	4.7				
A26	2	11.8	55	5.5				
A11	2	11.8	107	10.7				
A28	1	5.9	85	8.5				
A29	3	17.6	50	5.0				
AW30/31	0	0	84	8.4				
AW32	0	0	65	6.5				
AW33	1	5.9	22	2.2				

Tab. 15f (Fortsetzung)
HLA-Antigene und Hirntumoren

Astrozytome (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=17
Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
B5	2	11.8	123	12.3				
B7	3	17.6	226	22.6				
B8	5	29.4	229	22.9				
B12	5	29.4	246	24.6				
BW44	1	5.9	225	22.5	1.796	n.s.		
BW45	0	0	21	2.1				
B13	0	0	75	7.5				
B14	0	0	55	5.5				
B15	4	23.9	153	15.3				
BW16	1	5.9	54	5.4				
BW38	1	5.9	37	3.7				
BW39	0	0	17	1.7				
B17	2	11.8	75	7.5				
B18	1	5.9	83	8.3				
BW21	0	0	45	4.5				
BW49	0	0	23	2.3				
BW50	0	0	22	2.2				
BW22	2	11.8	42	4.2				
B27	3	17.6	94	9.4				
BW35	4	23.5	195	19.5				
B37	0	0	18	1.8				
B40	2	11.8	135	13.5				
BW41	0	0	15	1.5				

Tab. 15g

HLA-Antigene und Hirntumoren

Oligodendrogliom (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=9

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	P_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	3	33.3	288	28.8				
A2	6	66.7	532	53.2				
A3	1	11.1	293	29.3				
A9	2	22.2	198	19.8				
AW23	0	0	24	2.4				
AW24	0	0	174	17.4				
A10	0	0	102	10.2				
A25	0	0	47	4.7				
A26	0	0	55	5.5				
A11	1	11.1	107	10.7				
A28	0	0	85	8.5				
A29	0	0	50	5.0				
AW30/31	2	22.2	84	8.4				
AW32	0	0	65	6.5				
AW33	0	0	22	2.2				

Tab. 15g

HLA-Antigene und Hirntumoren

Oligodendrogliome (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=9

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
B5	0	0	123	12.3				
B7	0	0	226	22.6				
B8	3	33.3	229	22.9				
B12	1	11.1	246	24.6				
BW44	1	11.1	225	22.5				
BW45	0	0	21	2.1				
B13	0	0	75	7.5				
B14	1	11.1	55	5.5				
B15	4	44.4	153	15.3				
BW16	0	0	54	5.4				
BW38	0	0	37	3.7				
BW39	0	0	17	1.7				
B17	1	11.1	75	7.5				
B18	1	11.1	83	8.3				
BW21	1	11.1	45	4.5				
BW49	1	11.1	23	2.3				
BW50	0	0	22	2.2				
BW22	0	0	42	4.2				
B27	1	11.1	94	9.4				
BW35	1	11.1	195	19.5				
B37	1	11.1	18	1.8				
B40	1	11.1	135	13.5				
BW41	0	0	15	1.5				

Tab. 15h
HLA-Antigene und Hirntumoren

Glioblastom (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=13
Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		x^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	4	30.8	288	28.8				
A2	7	53.8	532	53.2				
A3	5	38.5	293	29.3				
A9	2	15.4	198	19.8				
AW23	0	0	24	2.4				
AW24	2	15.4	174	17.4				
A10	0	0	102	10.2				
A25	0	0	47	4.7				
A26	0	0	55	5.5				
A11	1	7.7	107	10.7				
A28	1	7.7	85	8.5				
A29	0	0	50	5.0				
AW30/31	2	15.4	84	8.4				
AW32	2	15.4	65	6.5				
AW33	1	7.7	22	2.2				

Tab. 15h

HLA-Antigene und Hirntumoren

Glioblastome (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=13

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	P_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
B5	5	38.5	123	12.3	5.763	0.016	0.61	4.46
B7	2	15.4	226	22.6				
B8	2	15.4	229	22.9				
B12	2	15.4	246	24.6				
BW44	1	7.7	225	22.5				
BW45	0	0	21	2.1				
B13	0	0	75	7.5				
B14	2	15.4	55	5.5				
B15	2	15.4	153	15.3				
BW16	2	15.4	54	5.4				
BW38	2	15.4	37	3.7				
BW39	0	0	17	1.7				
B17	1	7.7	75	7.5				
B18	2	15.4	83	8.3				
BW21	0	0	45	4.5				
BW49	0	0	23	2.3				
BW50	0	0	22	2.2				
BW22	0	0	42	4.2				
B27	1	7.7	94	9.4				
BW35	1	7.7	195	19.5				
B37	0	0	18	1.8				
B40	2	15.4	135	13.5				
BW41	0	0	15	1.5				

Tab. 15i

HLA-Antigene und Hirntumoren

Mischtumoren (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=10

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	1	10	288	28.8				
A2	6	60	532	53.2				
A3	2	20	293	29.3				
A9	3	30	198	19.8				
AW23	0	0	24	2.4				
AW24	2	20	174	17.4				
A10	1	10	102	10.2				
A25	0	0	47	4.7				
A26	1	10	55	5.5				
A11	1	20	107	10.7				
A28	0	0	85	8.5				
A29	1	10	50	5.0				
AW30/31	0	0	84	8.4				
AW32	1	10	65	6.5				
AW33	0	0	22	2.2				

Mischtumoren:
Tumoren mit Oligodendrogliom- und Astrozytomanteil;
weder in der Rubrik ´Oligodendrogliome `noch in der
Rubrik ´Astrozytome ` enthalten

Tab. 15i (Fortsetzung)
HLA-Antigene und Hirntumoren

Mischtumoren (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=10
Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	P_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
B5	1	10	123	12.3				
B7	4	40	226	22.6				
B8	3	30	229	22.9				
B12	3	30	246	24.6				
BW44	2	20	225	22.5				
BW45	0	0	21	2.1				
B13	0	0	75	7.5				
B14	1	10	55	5.5				
B15	3	30	153	15.3				
BW16	1	10	54	5.4				
BW38	0	0	37	3.7				
BW39	0	0	17	1.7				
B17	0	0	75	7.5				
B18	0	0	83	8.3				
BW21	2	20	45	4.5				
BW49	1	10	23	2.3				
BW50	1	10	22	2.2				
BW22	0	0	42	4.2				
B27	0	0	94	9.4				
BW35	0	0	195	19.5				
B37	0	0	18	1.8				
B40	0	0	135	13.5				
BW41	0	0	15	1.5				

Mischtumoren:
Tumoren mit Oligodendrogliom- und Astrozytomanteil; weder in der Rubrik ´Oligodendrogliome ` noch in der Rubrik ´Astrozytome ` enthalten

Tab. 15j

HLA-Antigene und Hirntumoren

Neurinome (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=6

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	P_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	4	66.7	288	28.8				
A2	4	66.7	532	53.2				
A3	0	0	293	29.3				
A9	1	16.7	198	19.8				
AW23	0	0	24	2.4				
AW24	1	16.7	174	17.4				
A10	0	0	102	10.2				
A25	0	0	47	4.7				
A26	0	0	55	5.5				
A11	2	33.3	107	10.7				
A28	0	0	85	8.5				
A29	0	0	50	5.0				
AW30/31	0	0	84	8.4				
AW32	1	16.7	65	6.5				
AW33	0	0	22	2.2				

Tab. 15j (Fortsetzung)
HLA-Antigene und Hirntumoren

Neurinome (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=6
Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
B5	2	33.3	123	12.3				
B7	1	16.7	226	22.6				
B8	1	16.7	229	22.9				
B12	1	16.7	246	24.6				
BW44	2	33.3	225	22.5				
BW45	0	0	21	2.1				
B13	2	33.3	75	7.5				
B14	0	0	55	5.5				
B15	0	0	153	15.3				
BW16	0	0	54	5.4				
BW38	0	0	37	3.7				
BW39	0	0	17	1.7				
B17	0	0	75	7.5				
B18	1	16.7	83	8.3				
BW21	0	0	45	4.5				
BW49	0	0	23	2.3				
BW50	0	0	22	2.2				
BW22	0	0	42	4.2				
B27	0	0	94	9.4				
BW35	3	50	195	19.5				
B37	0	0	18	1.8				
B40	1	16.7	135	13.5				
BW41	0	0	15	1.5				

Tab. 15k

HLA-Antigene und Hirntumoren

Meningeome (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=23

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	5	21.7	288	28.8				
A2	15	65.2	532	53.2				
A3	9	39.1	293	29.3				
A9	2	8.7	198	19.8				
AW23	1	4.3	24	2.4				
AW24	1	4.3	174	17.4				
A10	3	13	102	10.2				
A25	2	8.7	47	4.7				
A26	1	4.3	55	5.5				
A11	2	8.7	107	10.7				
A28	4	17.2	85	8.5				
A29	0	0	50	5.0				
AW30/31	2	8.7	84	8.4				
AW32	1	4.3	65	6.5				
AW33	0	0	22	2.2				

Tab. 15k (Fortsetzung)
HLA-Antigene und Hirntumoren

Meningeome (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=23
Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
B5	2	8.7	123	12.3				
B7	6	26.1	226	22.6				
B8	3	13	229	22.9				
B12	8	34.8	246	24.6				
BW44	5	21.7	225	22.5				
BW45	1	4.3	21	2.1				
B13	0	0	75	7.5				
B14	1	4.3	55	5.5				
B15	5	21.7	153	15.3				
BW16	3	13	54	5.4				
BW38	2	8.7	37	3.7				
BW39	1	4.3	17	1.7				
B17	1	4.3	75	7.5				
B18	1	4.3	83	8.3				
BW21	2	8.7	45	4.5				
BW49	1	4.3	23	2.3				
BW50	1	4.3	22	2.2				
BW22	0	0	42	4.2				
B27	4	17.4	94	9.4				
BW35	2	8.7	195	19.5				
B37	0	0	18	1.8				
B40	3	13	135	13.5				
BW41	0	0	15	1.5				

Tab. 151

HLA-Antigene und Hirntumoren

Hypophysenadenome (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=11

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	P_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	4	36.4	288	28.8				
A2	7	63.6	532	53.2				
A3	3	27.3	293	29.3				
A9	3	27.3	198	19.8				
AW23	0	0	24	2.4				
AW24	3	27.3	174	17.4				
A10	1	9.1	102	10.2				
A25	0	0	47	4.7				
A26	1	9.1	55	5.5				
A11	0	0	107	10.7				
A28	1	9.1	85	8.5				
A29	0	0	50	5.0				
AW30/31	0	0	84	8.4				
AW32	0	0	65	6.5				
AW33	1	9.1	22	2.2				

Tab. 151 (Fortsetzung)
HLA-Antigene und Hirntumoren

Hypophysenadenome (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=11
Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%			
B5	0	0	123	12.3			
B7	5	45.5	226	22.6			
B8	1	9.1	229	22.9			
B12	3	27.3	246	24.6			
BW44	3	27.3	225	22.5			
BW45	0	0	21	2.1			
B13	0	0	75	7.5			
B14	1	9.1	55	5.5			
B15	1	9.1	153	15.3			
BW16	0	0	54	5.4			
BW38	0	0	37	3.7			
BW39	0	0	17	1.7			
B17	1	9.1	75	7.5			
B18	0	0	83	8.3			
BW21	1	9.1	45	4.5			
BW49	0	0	23	2.3			
BW50	1	9.1	22	2.2			
BW22	2	18.2	42	4.2			
B27	1	9.1	94	9.4			
BW35	2	18.2	195	19.5			
B37	0	0	18	1.8			
B40	2	18.2	135	13.5			
BW41	0	0	15	1.5			

Tab. 15m

HLA-Antigene und Hirntumoren

Rezidive (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=31

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	6	19.3	288	28.8				
A2	19	61.3	532	53.2				
A3	6	19.3	293	29.3				
A9	3	9.7	198	19.8				
AW23	0	0	24	2.4				
AW24	5	16.1	174	17.4				
A10	2	6.4	102	10.2				
A25	1	3.2	47	4.7				
A26	2	6.4	55	5.5				
A11	5	16.1	107	10.7				
A28	3	9.7	85	8.5				
A29	3	9.7	50	5.0				
AW30/31	4	12.9	84	8.4				
AW32	1	3.2	65	6.5				
AW33	0	0	22	2.2				

Tab. 15m

HLA-Antigene und Hirntumoren

Rezidive (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=31

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
B5	3	9.7	123	12.3				
B7	7	22.6	226	22.6				
B8	3	9.7	229	22.9	2.304	n.s.		
B12	8	25.8	246	24.6				
BW44	4	12.9	225	22.5				
BW45	1	3.2	21	2.1				
B13	1	3.2	75	7.5				
B14	3	9.7	55	5.5				
B15	4	12.9	153	15.3				
BW16	0	0	54	5.4				
BW38	2	6.4	37	3.7				
BW39	1	3.2	17	1.7				
B17	4	12.9	75	7.5				
B18	1	3.2	83	8.3				
BW21	3	9.7	45	4.5				
BW49	1	3.2	23	2.3				
BW50	2	6.4	22	2.2				
BW22	2	6.4	42	4.2				
B27	3	9.7	94	9.4				
BW35	6	19.3	195	19.5				
B37	0	0	18	1.8				
B40	4	12.9	135	13.5				
BW41	0	0	15	1.5				

Tab. 15n

HLA-Antigene und Hirntumoren

Hirntumoren bei Patienten zwischen 50-60 Jahren (Phänotyp-frequenzen)

Patienten : n=27

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	8	29.6	288	28.8				
A2	12	44.4	532	53.2				
A3	11	40.7	293	29.3				
A9	4	14.8	198	19.8				
AW23	2	7.4	24	2.4				
AW24	5	18.5	174	17.4				
A10	1	3.7	102	10.2				
A25	1	3.7	47	4.7				
A26	1	3.7	55	5.5				
A11	3	11.1	107	10.7				
A28	4	14.8	85	8.5				
A29	1	3.7	50	5.0				
AW30/31	1	3.7	84	8.4				
AW32	2	7.4	65	6.5				
AW33	0	0	22	2.2				

Hirntumoren bei Patienten zwischen 50-60 Jahren:
Hirntumoren neuroektodermaler, mesodermaler oder epithelialer Herkunft

Tab. 15n

HLA-Antigene und Hirntumoren

Hirntumoren bei Patienten zwischen 50-60 Jahren (Phänotyp-frequenzen)

Patienten : n=27

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
B5	5	18.5	123	12.3				
B7	7	25.9	226	22.6				
B8	4	14.8	229	22.9				
B12	7	25.9	246	24.6				
BW44	5	18.5	225	22.5				
BW45	0	0	21	2.1				
B13	1	3.7	75	7.5				
B14	1	3.7	55	5.5				
B15	5	18.5	153	15.3				
BW16	0	0	54	5.4				
BW38	1	3.7	37	3.7				
BW39	0	0	17	1.7				
B17	2	7.4	75	7.5				
B18	2	7.4	83	8.3				
BW21	0	0	45	4.5				
BW49	0	0	23	2.3				
BW50	0	0	22	2.2				
BW22	2	7.4	42	4.2				
B27	5	18.5	94	9.4				
BW35	4	14.8	195	19.5				
B37	2	7.4	18	1.8				
B40	2	7.4	135	13.5				
BW41	0	0	15	1.5				

Hirntumoren bei Patienten zwischen 50-60 Jahren:
Hirntumoren neuroektodermaler, mesodermaler oder epithelialer Herkunft

Tab. 15p

HLA-Antigene und Hirntumoren

Hirntumoren Grad III-IV (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=24

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	7	29.1	288	28.8				
A2	13	54.1	532	53.2				
A3	7	29.1	293	29.3				
A9	3	12.5	198	19.8				
AW23	0	0	24	2.4				
AW24	3	12.5	174	17.4				
A10	2	8.3	102	10.2				
A25	0	0	47	4.7				
A26	2	8.3	55	5.5				
A11	2	8.3	107	10.7				
A28	1	4.1	85	8.5				
A29	1	4.1	50	5.0				
AW30/31	3	12.5	84	8.4				
AW32	3	12.5	65	6.5				
AW33	1	4.1	22	2.2				

Tab. 15p

HLA-Antigene und Hirntumoren

Hirntumoren Grad III-IV (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=24

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
B5	6	25.0	123	12.3				
B7	4	16.6	226	22.6				
B8	6	25.0	229	22.9				
B12	4	16.6	246	24.6				
BW44	3	12.5	225	22.5				
BW45	0	0	21	2.1				
B13	0	0	75	7.5				
B14	4	16.6	55	5.5				
B15	3	12.5	153	15.3				
BW16	1	4.1	54	5.4				
BW38	2	8.3	37	3.7				
BW39	0	0	17	1.7				
B17	1	4.1	75	7.5				
B18	3	12.5	83	8.3				
BW21	0	0	45	4.5				
BW49	1	4.1	23	2.3				
BW50	0	0	22	2.2				
BW22	1	4.1	42	4.2				
B27	1	4.1	94	9.4				
BW35	2	8.3	195	19.5				
B37	1	4.1	18	1.8				
B40	4	16.6	135	13.5				
BW41	0	0	15	1.5				

Tab. 15q

HLA-Antigene und Hirntumoren

Aneurysma (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=5

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	2	40	288	28.8				
A2	4	80	532	53.2				
A3	2	40	293	29.3				
A9	1	20	198	19.8				
AW23	0	0	24	2.4				
AW24	0	0	174	17.4				
A10	0	0	102	10.2				
A25	0	0	47	4.7				
A26	0	0	55	5.5				
A11	1	20	107	10.7				
A28	0	0	85	8.5				
A29	1	20	50	5.0				
AW30/31	0	0	84	8.4				
AW32	0	0	65	6.5				
AW33	0	0	22	2.2				

Tab. 15q

HLA-Antigene und Hirntumoren

Aneurysma (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=5

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		X^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
B5	0	0	123	12.3				
B7	2	40	226	22.6				
B8	1	20	229	22.9				
B12	2	40	246	24.6				
BW44	0	0	225	22.5				
BW45	0	0	21	2.1				
B13	0	0	75	7.5				
B14	0	0	55	5.5				
B15	0	0	153	15.3				
BW16	1	20	54	5.4				
BW38	1	20	37	3.7				
BW39	0	0	17	1.7				
B17	0	0	75	7.5				
B18	0	0	83	8.3				
BW21	0	0	45	4.5				
BW49	0	0	23	2.3				
BW50	0	0	22	2.2				
BW22	1	20	42	4.2				
B27	0	0	94	9.4				
BW35	1	20	195	19.5				
B37	1	20	18	1.8				
B40	0	0	135	13.5				
BW41	0	0	15	1.5				

Tab. 15r

HLA-Antigene und Hirntumoren

Hämangiome (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=7

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		χ^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
A1	1	14	288	28.8				
A2	5	71	532	53.2				
A3	1	14	293	29.3				
A9	2	28	198	19.8				
AW23	0	0	24	2.4				
AW24	0	0	174	17.4				
A10	0	0	102	10.2				
A25	2	28	47	4.7	4.177	0.041	1.56	8.11
A26	0	0	55	5.5				
A11	1	14	107	10.7				
A28	2	28	85	8.5				
A29	0	0	50	5.0				
AW30/31	0	0	84	8.4				
AW32	0	0	65	6.5				
AW33	0	0	22	2.2				

Tab. 15r

HLA-Antigene und Hirntumoren

Hämangiome (Phänotypfrequenzen)

Patienten : n=7

Kontrollen : n=1000

Antigen	Patienten		Kontrollen		x^2	p	p_{korr}	RR
	n=	%	n=	%				
B5	2	28	123	12.3				
B7	1	14	226	22.6				
B8	0	0	229	22.9				
B12	1	14	246	24.6				
BW44	0	0	225	22.5				
BW45	0	0	21	2.1				
B13	0	0	75	7.5				
B14	0	0	55	5.5				
B15	0	0	153	15.3				
BW16	0	0	54	5.4				
BW38	0	0	37	3.7				
BW39	0	0	17	1.7				
B17	0	0	75	7.5				
B18	1	14	83	8.3				
BW21	0	0	45	4.5				
BW49	0	0	23	2.3				
BW50	0	0	22	2.2				
BW22	0	0	42	4.2				
B27	2	28	94	9.4				
BW35	0	0	195	19.5				
B37	0	0	18	1.8				
B40	7	100	135	13.5	36.095	10^{-7}	$38 \cdot 10^{-7}$	nicht definiert
B41	0	0	15	1.5				

LITERATURVERZEICHNIS

1) MC ALACK R.F. (1980) Normal HLA phenotypes and neo-HLA-like antigens on cultured human neuroblastoma. Transplantation proceedings 12 no 1:107-113

2) ALBERT E. (1981) Medizin Nobelpreis 1980 Gewebetypisierung-Grundlage der Organtransplantation. Münch.med.Wschr.123:43-44 Nr. 2

3) ALBERT E.D.,GÖTZE D. (1977) The major histocompatibility system in man.in: The major histocompatibility system in man and animals hrsg.von: Götze D.,Springer Verlag Berlin Heidelberg New York

4) ALBRIGHT A.L.,GILL TH.J.,STANLEY J.G. (1977) Immunogenetic control of brain tumor growth in rats. Cancer Research 37:2512-2521

5) ALLEN F.A.,AMOS D.B.,BODMER W.,CEPPELLINI R.,DAUSSET J., EIJSVOOGEL V.,LALEZARI P., VAN LOGHEM J.J., MIGGIANO V.,PAYNE R.,VAN ROOD J.J.,TERASAKI A., WALFORD R. (1967) Nomenclature: HL-A. Histocompatibility Testing 1967:449 Munksgaard, Copenhagen

6) AMIEL J.F. (1967) Study of leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease. Histocompatibility Testing :79-81, Munksgaard,Copenhagen

7) AMOS D.B.,WARD F.E. (1977) Theoretical consideration in the association between HLA and disease. in: HLA and disease. hrsg.von: Dausset J., Svejgaard A.; Munksgaard,Copenhagen

8) BATCHELOR J.R.,EDWARDS J.H.,STUART J. (1971) Histocompatibility and acute lymphoblastic leukemia.Lancet 1:699

9) BAUER K.H. (1949) Das Krebsproblem. Springer Verlag Berlin Göttingen Heidelberg

10) BEHAN P.O.,SIMPSON J.A.,DICK H. (1973) Immune response genes in myasthenia gravis. Lancet 2:1033

11) BENDER K. (1979) Das HLA-System. 2.Auflage Biotest Serum Institut GmbH Frankfurt

12) BENDER W.,PANSE FR. (1932) Familiäres Gliom (Zur Genetik der Gliome).Mschr.Psychiat.83: 253-285

13) BENEDICT W.L. (1929) Retinoblastoma in homologous eyes of identical twins. Arch.Ophthalmol.2: 545-548

14) BERTRAMS J.,SCHILDBERG P.,HOPPING W.,BOHME U., ALBERT E. (1973) HL-A antigens in retinoblastoma. Tissue antigens 3:78-87

15) BESOLD G. (1896) Ober zwei Fälle von Gehirntumor (Hämangiosarkom oder sogenanntes Periepitheliom in der Gegend des dritten Ventrikels) bei zwei Geschwistern. Dtsch.Z.Nervenhk. 8:49-74

16) BLICKENSTORFER E. (1951) Sieben Fälle operierter Okzipitaltumoren, unter besonderer Berücksichtigung der Familien-Konstitution. Wien.Z.Nervenhk. 4:94-119

17) BÜCKEM F.K. (o.J., vermutlich 1961) Untersuchung über einen fraglichen Zusammenhang zwischen Hirntumoren und den Blutgruppen des ABO Systems und dem Rhesusfaktor. Dissertation; Neurochirurgische Klinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf

18) BÖHMIG R. (1918) Gehirntumor bei zwei Geschwistern. Arch.Psychiat.Nervenkr. 59:527-533

19) BRADY W.J. (1962) Brain stem gliomas causing hydrocephalus in twins with von Recklinghausen's disease. J.Neuropathol.Exp.Neurol. 21:555-565

20) BREWERTON D.A., CAFFREY M.,HART F.D.,JAMES D.C.O., NICHOLLS A.,STURROCK R.D. (1973) Ankylosing spondylitis and HL-A 27. Lancet 1:904-907

21) BREWERTON D.A.,CAFFREY M.,NICHOLLS A.,WALTERS D., OATES J.K.,JAMES D.C.O. (1973) Acute anterior uveitis and HL-A 27. Lancet 2:994-996

22) BREWERTON D.A.,COCKBURN CH.,JAMES D.C.O.,JAMES D.G., NEVILLE E. (1977) HLA antigens in sarcoidosis. Clin.exp.Immunol. 27:227-229

23) BROOKS W.H.,ROSZMAN T.L.,MAHALEY M.S.,WOOSLEY R.E. (1977) Immunobiology of primary intracranial tumours. Clin.exp.Immunol. 29:61-66

24) BUC M.,NYULASSY S.,STEPHANOVIC J.,JAKUBCOVA J., BENEDEKOVA M. (1975) HL-A2 and congential heart malformations. Tissue antigens 5:128-130

25) BULGEN D.Y.,HAZLEMAN B.L.,VOAK D. (1976) HLA-B 27 and frozen shoulder. Lancet 1:1042-1044

26) CHOI N.W.,SCHUMAN L.M.,GULLEN W.H. (1970) Epidemiology of primary central nervous system neoplasms II:Case-control study. Amer. J. Epid. 91:467-485

27) CLARENBACH P.,KLEINHUES P.,METZEL E., DICHGANS J., (1979) Simultaneous clinical manifestation of subependymoma of the fourth ventricle in identical twins. J.Neurosurg. 50:655-659

28) CLAUß G.,EBNER H. (1975) Grundlagen der Statistik 2.Auflage, Verlag Harri Deutsch Zürich Frankfurt

29) CRAIG W. (1937) Intracranial tumors of sisters, occuring at approximately the same age and presenting similar syndroms. Proc. Mayo Clin. 12:798-800

30) CUSHING H. (1930) Experiences with cerebellar medulloblastomas. Acta path.microbiol.scand. 7: 1-86

31) DAUSSET J. (1954) Leuco-agglutinins.IV Leuco-agglutinins and blood transfusion. Vox sanguinis 4:190-198

32) DAUSSET J. (1958) Iso-leuco-anticorps. Acta haemat. (Basel) 20:156-166

33) DAUSSET J. (1977) HLA and malignancy. HLA and association with malignancy: A critical view. Process in Clinical and Biological Research 16:131-144

34) DAUSSET J.,HORS J. (1975) Some contributions of the HL-A complex to the genetics of human diseases. Transplant.Rev. 22:44-74

35) DAUSSET J.,NENNA A. (1952) Presence d´une leucoagglutinine dans le serum d´une case d´agranulocytose chronique. Compt.Rend. Soc.Biol. (Paris) 146:1539-1541

36) DENK H. (1977) Pathologie der Leber, der galleableitenden Wege und des exkretorischen Anteiles der Bauchspeicheldrüse. in: Spezielle Pathologie Band I,hrsg.von:Holzner J.H. 2.Auflage, Urban und Schwarzenberg München Wien Baltimore

37) MC DEVITT H.O.,BENACERRAF B. (1969) Genetic control of specific immune response. Adv.Immunol.11: 31-74

38) DICK F.R.,FORTUNY I.,ATHANOSIOS T.,GREALLY J.,WOOD N., YUNIS E.J. (1972) HLA and lymphoid tumours. Cancer Research 32:2608-2611

39) DOERR W.,ULE G. (1970) Spezielle pathologische Anatomie Band III, Springer Verlag Berlin Heidelber New York

40) DUPONT B.,JERSILD C.,HANSEN G.S.,STAUB NIELSEN L., THOMSEN M.,SVEJGAARD A. (1973) Typing for MLC determinants by means of LD-homozygous and LD-heterozygous test cells. Transplant. Proc. 5:1543-1549

41) EVANS C.C.,EVANS J.M. (1975) HLA in farmer's lung. Lancet 2:975

42) FAIRBURN B.,ULRICH H. (1971) Malignant gliomas occuring in identical twins. J.Neurosurg. Psychiatry 34:718-722

43) FALCHUK Z.M.,ROGENTINE G.N.,STROBER W. (1972) Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. J.clin.Invest. 51:1602-1605

44) FALK J.,OSOBA D. (1971) HL-A antigens and survival in Hodgkin's disease. Lancet 2:1118-1120

45) MC FARLAND-MEADE (1932) The genetic origin of tumors supported by their simultaneous and symmetrical occurrence in homologous twins. Amer.J.med.sci. 184:66-80

46) FELSENSTEIN H.,GARRIDO F.,MATOSSIAN-ROGERS A., SCHIRRMACHER V.,SCHMIDT W., DE GIORGI L., BIASI G.,JARAQUEMADA D. (1977) The major histocompatibility system, tumours and viruses. in: HLA system- new aspects hrsg.von: Ferrara G.B., North-Holland Publishing Company Amsterdam Oxford New York

47) FOOTE R.F.,ABLIN G.,HALL W. (1958) Chordoma in siblings. Calif.Med. 88:383-386

48) FRIEMEL H.,BROCK J. (1974) Grundlagen der Immunologie. 2.Auflage, Chemie-Physik Verlag; Lizenzausgabe des Akademie-Verlages Berlin

49) GAIST G.,PIAZZA G. (1959) Meningiomas in two members of the same family (with no evidence of neurofibromatosis). J.Neurosurg. 16: 110-113

50) GERSHWIN M.E.,TERASAKI P.I.,GRAW R.,CHUSED T.M. (1975) Increased frequency of HL-A8 in Sjogren's Syndrome. Tissue antigens 6: 342-346

51) GEYER H., PEDERSEN O. (1939) Zur Erblichkeit der Neubildungen des ZNS und seiner Hüllen. Z.ges.Neurol.Psychiat. 165:284-294

52) GORER P.A. (1936) The detection of antigenic differences in mouse erythrocytes by the employment of immune sera. Br.J.Exp.Pathol.17: 42-50

53) GORER P.A. (1937) The genetic and antigenic basis of tumor transplantation. J.Pathol.Bacteriol. 44:691-697

54) VON GRAEPE I. (1980) Hämatologie. in: Innere Medizin hrsg. von: Herold G.,aku-Fotodruck Köln

55) GRIEPENTROG F.,PAULY H. (1957) Intra- und extrakranielle frühmanifestierte Medulloblastome bei erbgleichen Zwillingen. Zentralbl. Neurochir. 17:129-140

56) GRUMET F.C.,PAYNE R.O.,KONISHI J.,KRISS J. (1974) HL-A antigens as markers for disease susceptibility and autoimmunity in Grave's disease. J.Clin.Endocrinol.Metab. 39: 1115-1119

57) HALLERVORDEN J. (1936) Erbliche Hirntumoren. Nervenarzt 9:1-8

58) HAUGE M.,HARVALD B. (1957) Genetics in intracranial tumours. Acta genet. (Basel) 7:573-591

59) HIRSCHHORN K.,BACH F.,KOLODNY R.L.,FIRSCHEN I.L. (1963) Immune response and mitosis of human peripheral blood lymphocytes in vitro. Science 142:1185-1187

60) HOFFMANN H. (1919) Gehirntumoren bei zwei Geschwistern. Ein Beitrag zur Vererbung der Geschwülste. Z.ges.Neurol.Psychiat. 51: 113-123

61) HOPEWELL J.W.,EDWARDS D.N.,WIERNIK G. (1976) Sex dependence of human intracranial gliomata. Br.J.Cancer 34:666-670

62) HOPPE H.J. (1952) Diskordantes Auftreten von Hirntumoren bei erbgleichen Zwillingen. Zentralbl.Neurochir. 12:34-36

63) HORTON M.A.,OLIVER R.T.D. (1976) HLA antigens (A and B loci) frequency in Addisonian Pernicious Anaemia. Tissue antigens 7:239-242

64) ISOMÄKI H.,KOTTA K.,MARTIO J.,NISSILÄ M.,TIILIKAINEN A. (1975) HL-A 27 and arthritis. Annals of Clinical Research 7:138-145

65) IVANYI D.,IVANYI P.,ZEMEK P. (1976) HLA antigens in schizophrenia. Tissue antigens 8:217-220

66) JELLINGER K. (1977) Spezielle Pathologie des zentralen und peripheren Nervensystems sowie der neuromuskulären Peripherie. in: Spezielle Pathologie Band II, hrsg. von: Holzner J.H., 2.Auflage, Urban und Schwarzenberg München Wien Baltimore

67) JOHANNSEN R. (1979) HLA-System. Behring Institut Frankfurt

68) JOUGHIN J.L. (1928) Coincident tumor of the brain in twins. Arch.Neurol.Psychiat. 19:948-950

69) KEUNING J.J.,PENA A.S.,VAN LEEUWEN A.,VAN HOOFF J.P., VAN ROOD J.J. (1976) HLA-DW 3 associated with coeliac disease. Lancet 1:506-508

70) KEUTER E.J.W. (1960) Predisposition to postvaccinial encephalitis. Elsevier Publishing Company Amsterdam

71) KISSMEYER-NIELSEN F.,KJERBYE K.D. (1967) Lymphocytotoxic Micro-technique. Purification of lymphocytes by flotation. Histocompatibility Testing :381-383, Munksgaard, Copenhagen

72) KISSMEYER-NIELSEN F.,KJERBYE K.E.,ANDERSEN E., Halberg P. (1975) HL-A antigens in systemic lupus erythematosus. Transplant.Rev. 22: 164-167

73) KISSMEYER-NIELSEN F.,KJERBYE K.E.,LAMM L.U. (1975) HL-A in Hodgkin's disease III. A prospective study. Transplant.Rev. 22:168-174

74) KJELLIN K.,MOLLER R.,ASTRÖM K.E. (1960) The occurrence of brain tumors in several members of a family. J.Neuropathol.Exp.Neurol. 19: 528-537

75) KOCH G. (1949) Erbliche Hirngeschwülste. Z.menschl. Vererb.-u. Konstit.-Lehre 29:400-423

76) KOCH G. (1954) Beitrag zur Erblichkeit der Hirngeschwülste (vorläufige Mitteilung). Acta gent.medicae et gemellologiae 3: 170-191

77) KOCH G.,KRISCHEK J.,TIWISINA T. (1957) Beitrag zur Klinik, Pathogenese und Erbpathologie dysontogenetischer (dysraphischer) Störungen des ZNS (Septumpellucidum-Cysten, Hirntumor) bei eineiigen Zwillingen. Z.menschl. Vererb.-u.Konstit.-Lehre 34:105-123

78) KOURILSKY F.M.,DAUSSET J.,FEINGOLD N.,DUPUY J.M., BERNARD J. (1968) Leukocyte groups and acute leukemia. J.Nat.Cancer Inst. 41:81-87

79) KUHNEN B. (1953) Beobachtungen an sieben Zwillingspaaren mit Hirntumoren. Acta genet.medicae et gemellologiae 2:407-430

80) KUNTZ B.M.E.,SCHMIDT G.D.,SCHOLZ S.,ALBERT E.D. (1978) HLA-antigens and hypernephroma. Tissue antigens 12:407-408

81) KUNTZ B.M.E.,SCHWARTMANN K.,BOENNINGHAUS F., BROSTER H.Th. (1979) Beziehungen zwischen HLA-AW30,-B8, Hypernephrom und postoperativer Oberlebenszeit. 11.Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Histocompatibilitätstestung, Berlin

82) LEAVITT F.H. (1928) Cerebellar tumors occurring in identical twins. Arch.Neurol.Psychiat. 19: .617-623

83) LEWIS A. (1936) Case of apparent dissimilarity of monozygotic twin. Ann.Eugenics (Brit.) 7 Part I:58-64

84) LILLY F.,BOYSE E.A.,OLD L.J. (1964) Genetic basis of susceptibility to viral leukaemogenesis. Lancet 2:1207-1209

85) MACKAY I.R.,MORRIS P.J. (1972) Association of autoimmune active chronic hepatitis with HL-A1,8. Lancet 2:793-795

86) MAJSKY A.,ABRAHAMOVA J.,KOUTECKÝ J. (1978) HLA antigens and neuroblastoma. Tissue antigens 12:156

87) MASON D.Y.,CULLEN P. (1975) HL-A antigen frequencies in myeloma. Tissue antigens 5:238-245

88) MEDAWAR P.B. (1946) Immunity to homologous grafted skin. II. The relationship between the antigens of blood and skin. Brit.J.Exp.Path. 27:15-24

89) METZEL E. (1963) Ober die familiär gehäuften Gliome. Archiv für Psychiatrie u. Z.f.d.ges.Neurol. 204:537-555

90) DE MOERLOOSE PH.,JEANNET M.,MARTIN-ACHARD A.,DE TRIBOLET N.,SEILER R.,GUANELLA N. (1978) HLA and glioma. Tissue antigens 12:146-148

91) MOSSE S. (1911) Déformations acromégaloides. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière 24:313-323

92) MOURANT A.E.,KOPEC A.C.,DOMANIEWSKA-SOBCZAK K. (1971) Blood-groups and blood-clotting. Lancet 1:223-228

93) MUNSLOW R.A.,HILL A.R. (1955) Multiple occurrence of gliomas in a family. J.Neurosurg. 12: 646-656

94) NELSEN S.D.,POLLET J.E. (1975) HL-A antigens and thyrotoxicosis. Tissue antigens 5:38-40

95) NERUP J.,PLATZ P.,ANDERSEN O.O.,CHRISTY M.,LYNGSØE J., POULSEN J.E.,RYDER L.P.,NIELSEN L.S., THOMSEN W.,SVEJGAARD A. (1974) HL-A antigens and diabetes mellitus. Lancet 2:864-866

96) NOETZEL H. (1959) Gliome bei zwei Geschwisterpaaren. Zbl.Neurochir. 19:169-173

97) NYULASSY S.,HNILIGA P.,STEFANOVIC J. (1975) The HL-A system and subacute thyreoditis. A preliminary report. Tissue antigens 6:105-106

98) OEHLER F. (1936) Ober die Erblichkeit der ektodermalen Blastomatosen unter besonderer Berücksichtigung der familiären Hirntumoren. Arch.Psychiat.Nervenkr. 105:324-357

99) OLIVER R.T.D. (1978) The HLA system and immunological defence against cancer: a review. J.R.Soc.Med. 71(1):50-54

100) OPPEL U.G.,ROGER B. (1975) Biomathematik, medizinische Statistik und Dokumentation. Rathgeber Verlag OHG, München

101) OSTERTAG B. (1936) Einteilung und Charakteristik der Hirngewächse. Gustav Fischer, Jena

102) PARKINSON D.,HALL C.W. (1962) Oligodendrogliomas simultaneopus appearence in frontal lobes of siblings. J.Neurosurg. 19:424-426

103) PASS K.E. (1938) Erbpathologische Untersuchungen in Familien von Hirntumorkranken. Z.ges.Neurol.Psychiat. 161:204-211

104) PAYNE R. (1977) The HLA complex: Genetics and implications in the immune response. in: HLA and disease. hrsg. von: Dausset J., Svejgaard A., Munksgaard, Copenhagen William and Wilkins Co, Baltimore

105) PAYNE R.,TRIPP M.,WEIGLE J.,BODMER W.,BODMER J., (1964) A new leucocyte iso-antigen system in man. Cold.Spr.Harb.Symp.quant.Biol. 29: 285-295

106) PEDERSEN O.,GEYER H. (1938) Diskordantes Auftreten von Hirntumoren bei erbgleichen Zwillingen. Zbl.Neurochir. 3:53-62

107) PEYSER E.,BELLER J. (1951) Brain tumors in two brothers. Acta med.orient.(tel-Aviv) 10: 229-232

108) PITTRICH H. (1941) Stirngeschwülste (Fall Nr.10). Arch.Psych.(D) 113:1-60

109) PLATZ P.,RYDER L.,STAUB NIELSEN L.,SVEJGAARD A., THOMSEN M.,NERUP J.,CHRISTY M. (1974) HL-A and idiopathic Addison's disease. Lancet 2:289

110) PRESTON-Martin S.,PAGANINI-Hill A.,HENDERSON B.E., PIKE M.C.,WOOD C. (1980) Case-control study of intracranial meningiomas in women in Los Angeles country, California. J.Natl. Cancer Inst. 1:67-73

111) RADOS A. (1946) Occurrence of glioma of retina and brain in collateral lines in same family. Arch.Ophth. 35:1-12

112) RIESE W.,MEREDITH J.M.,ZFASS I.S. (1944) Cerebral glioma in siblings. S.med.J. 37-424-428

113) ROGENTINE G.N.,TRAPANI R.J.,YNKEE R.A.,HENDERSON E.S. (1973) HL-A antigens and acute lymphocytic leukemia: The nature of the HL-A 2 association. Tissue antigens 3:470-476

114) VAN ROOD J.J. (1967) A proposal for international cooperation in organ transplantation: EUROTRANSPLANT: Histocompatibility Testing: 451-452, Munksgaard, Copenhagen

115) RUSSELL A.S.,SCHLAUT J. (1975) HL-A transplantation antigens in subjects susceptible to recrudescent herpes labialis. Tissue antigens 6:257-261

116) RUSSELL A.S.,SCHULTES L.M.,KUBAN D.J. (1972) Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. New Engl.J.Med. 287:738-739

117) SANDBERG L.,THORSBY E.,KISSMEYER-NIELSEN F., LINDHOLM A. (1970) Evidence of a third sublocus within the HL-A chromosomal region. Histocompatibility Testing :165-169, Munksgaard, Copenhagen

118) ANDERSON A.R.,MAHOUR G.H.JAFFE H.,DAS L. (1973) Incidence of HL-A antigens in acute lymphocytic leukemia. Transplantation 16:672-673

119) SCHALLER J.G.,OCHS H.D.,THOMAS E.D.,NISPEROS B., FEIGL P.,WEDGWOOD R.J. (1976) Histocompatibility antigens in childhood-onset arthritis. J.Pediatrics 88:926-930

120) SCHEIFFARTH F.,BAENKLER H.-W. (1977) Immunologisch bedingte Erkrankungen. in: Lehrbuch der Inneren Medizin, hrsg. von: Gross R.,Schölmerich P., 5.Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart New York

121) SCHLOSSTEIN L.,TERASAKI P.I.,BLUESTONE R.,PEARSON C.M. (1973) High association of an HL-A antigen, W 27, with ankylosing spondylitis. The New England J. of Medicine 288:704-706

122) SEDZIMIR C.B.,FRAZER A.K.,ROBERTS J.R. (1973) Cranial and spinal meningiomas in a pair of identical twin boys. J.Neurol.Neurosurg. Psychiat. 36:368-376

123) SELVERSTONE B.,COOPER D.R. (1961) Astrocytomas and blood-groups. J.of Neurosurg. 15:602-604

124) SIMONS M.J.,AMIEL J.L. (1977) HLA and malignant diseases. in: HLA and disease. hrsg. von: Dausset J.,Svejgaard A.,Munksgaard, Copenhagen

125) SIMONS M.J.,WEE G.B.,CHAN S.H.,SHANMUGARATNAM K., DAY N.E.DE-THE G. (1975) Probable identification of an HLA second locus antigen associated with a high risk of nasopharyngeal carcinoma. Lancet 1:142-143

126) SIRIS J.H. (1936) Concerning the immunological specificity of glioblastoma multiforme Bull.Neurol.Inst.N.Y. 4:597-601

127) VAN SOMEREN H.,WESTERVELD A.,HAGEMEIJER H.,MEES J.R., MEERA KHAN P.,ZAALBERG O.B. (1974) Human antigen and enzyme marker in man- Chinese hamster somatic cell hybrids: Evidence for synteny between the HL-A, PGM_3, ME_1 and IPO-B loci. Proc.Nat.Acad.Sci.USA 71:962-965

128) STÖRRING F.K.,LEMSER H. (1940) Ober die Beziehungen von Akromegalie und Diabetes, zugleich ein Beitrag zur Erblichkeit der Akromegalie. Münch.med.Wschr. 87:338-343

129) SVEJGAARD A. (1976) HLA factors and immune function. Acta Endocrinol.(Suppl.J.(Kbh)83) Suppl.205:77-84

130) SVEJGAARD A.,HAUGE M.,JERSILD C.,PLATZ P.,RYDER L.P., STAUB NIELSEN L.,THOMSEN M. (1975) The HLA system. in: Monographie in human genetics, Vol.7, Hrsg. von: Beckman L.,Hauge M.; Karger Basel New York

131) SVEJGAARD A.,JERSILD C.,STAUB NIELSEN L.,BODMER W.F. (1974) HL-A antigens and disease. Statistical and genetical considerations. Tissue antigens 4:95-105

132) SVEJGAARD A.,PLATZ P.,RYDER L.P.,STAUB NIELSEN L., THOMSEN M. (1975) HL-A and disease associations - A survey. Transplant.Rev. 22:3-43

133) SVEJGAARD A., RYDER L.P. (1977) Associations between HLA and disease. in: HLA and disease hrsg. von: Dausset J.,Svejgaard A., Munksgaard, Copenhagen; Williams and Wilkins Co Baltimore

134) SVEJGAARD A.,RYDER L.P. (1977) HLA and disease. in: HLA system- new aspects. hrsg. von: Ferrara G.B.; North-Holland Publishing Company Amsterdam Oxford New York

135) TAKASUGI M.,TERASAKI P.J.,HENDERSON B.,MICKEY M.R., MENCK H.,THOMPSON R.W. (1973) HL-A antigens in solid tumors. Cancer Res. 33:648-650

136) TARPLEY J.L.,CHRETIEN P.B.,ROGENTINE G.N.,TWOMEY P.L., DELLON A.L. (1975) Histocompatibility antigens and solid malignant neoplasms. Arch. Surg. 110:269-271

137) TERASAKI P.J.,MC CLELLAND J.D. (1964) Microdroplet assey of human serum cytotoxins. Nature (London) 204:998-1000

138) TERASAKI P.J.,PERUDUE S.T.,MICKEY M.R. (1977) Genetics of human cancer. in: Progress in cancer research, Vol.3= hrsg. von: Mulvihill J.J.,Mille R.W.,Fraumeni J.F., Raven Press N.Y.

139) THOMSON G.,BODMER W. (1977) The genetic analysis of HLA and disease associations. in: HLA and disease. Hrsg. von: Dausset J.,Svejgaard A. Munksgaard, Copenhagen; Williams and Wilkins Co Baltimore

140) WALFORD R.L. (1977) Human B-cell alloantigenic systems: their medical and biological significance. in: HLA system- new aspects. hrsg. von: Ferrara G.B.; North-Holland Publishing Company Amsterdam Oxford New York

141) WALFORD R.L.,ZELLER E.,COMBS L.,KONRAD P. (1971) HL-A specifities in acute and chronic lymphatic leukemia. Transplant.Proc. 3:1297-1300

142) WARNATZ H. (1976) Immunsystem. in: Klinische Pathophysiologie. hrsg. von: Siegenthaler W., 3.Auflage; Georg Thieme Verlag Stuttgart

143) WHITTINGHAM S.,YOUNGCHAIYUD U.,MACKAY I.R.,BUCKLEY J.D., MORRIS P.J. (1975) Thyreogastric autoimmune disease. Studies on the cell-mediated immune system and Histocompatibility antigens. Cli.exp.Immunol. 19:289-299

144) VAN DER WIEL H.J. (1959) Inheritance of glioma: The genetic aspects of cerebral glioma and its relation to status dysraphicus. Elsevier Publishing Company Amsterdam London New York Princeton

145) WOOLF B. (1955) On estimating the relation between blood groups and disease. Ann.hum.Genet. 19: 251-253

146) ZINKERNAGEL R.M.,DOHERTY P.C. (1977) Possible mechanisms of disease-susceptibility association with major transplantation antigens. in: HLA and disease. hrsg. von: Dausset J.,Svejgaard A.; Munksgaard Copenhagen; Williams and Wilkins Co Baltimore

147) ZÖLCH K.J. (1956) Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste. in: Handbuch der Neurochirurgie, Band 3, hrsg. von: Olivecrona H.,Tönnis W. Springer Verlag Berlin Göttingen Heidelberg

Herrn Prof.Dr.H.Brüster danke ich ganz herzlich für die Oberlassung des Themas und für seine Unterstützung.

Ganz besonders danke ich Frau Dr.B.Kuntz für ihre unermüdliche Hilfe und ihre kritischen Anregungen.

Herrn Prof.Dr.W.Bock und Herrn Dr.N.Nicola danke ich für die Oberlassung des neurochirurgischen Fallmaterials.

Nicht zuletzt möchte ich Herrn E.Swoboda und Frau E.Meschter für die Obernahme der Laborarbeiten danken.

Lebenslauf

Am 20. März 1958 wurde ich als Tochter des Apothekers Hanns Betzhold und der Medizinisch-Technischen Assistentin Irmgard Betzhold geb. Widenmann in Neuss geboren.

Dort besuchte ich nach der Grundschulzeit das Nelly-Sachs-Gymnasium, wo ich 1976 die Reifeprüfung am mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig ablegte.

Bis zum Beginn des Medizinstudiums 1977 arbeitete ich im Rahmen eines freiwilligen sozialen Jahres in der privaten Unfallklinik Dr. Greifensteiner in Neuss.

Meine bisherige Studienzeit verbrachte ich an der Universität Düsseldorf, wo ich am 20. März 1979 mein Physikum und am 20. März 1980 das 1. Staatsexamen bestand. Dort beabsichtige ich auch das 2. und 3. Staatsexamen abzulegen.